

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1934-1935

N° 6

DES ACCIDENTS SANGUINS DE L'AUROTHÉRAPIE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Lundi 12 Novembre 1934

PAR

Henri-Paul-Alfred-Victor de MASSON d'AUTUME

Elève du Service de Santé de la Marine

Né à Brest (Finistère), le 28 décembre 1910

Examineurs de la Thèse	{	MM. DUPÉRIÉ, professeur.....	<i>Président.</i>
		LEURET, professeur.....	{ <i>Juges</i>
		DAMADE, agrégé.....	
		PIECHAUD, agrégé.....	

BORDEAUX

Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1934

DES ACCIDENTS SANGUINS DE L'AUROTHÉRAPIE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Lundi 12 Novembre 1934

PAR

Henri-Paul-Alfred-Victor de MASSON d'AUTUME

Elève du Service de Santé de la Marine

Né à Brest (Finistère), le 28 décembre 1910

Examineurs de la Thèse	{	MM. DUPÉRIÉ, professeur..	<i>Président.</i>
		LEURET, professeur.....	} <i>Juges</i>
		DAMADE, agrégé.....	
		PIECHAUD, agrégé.....	

BORDEAUX

Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen..... M. MAURIAC
Assesseur..... M. GUYOT
Doyen honoraire M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH
RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, SELIER, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON

PROFESSEURS

MM.		MM.	
Clinique médicale	MAURAC.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER
Clinique chirurgicale	DUPÉRIÉ.	Clinique médicale des maladies des enfants.....	CRUCHET
Clinique chirurgicale et gynécologique.....	BEGOUIN.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY
Pathologie et thérapeutique générales.....	GUYOT.	Physique médicale et pharmacéutique.....	SIGALAS.
Clinique d'accouchements.	CARLES.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques.....	BONNIN
Anatomie pathologique et microscopie clinique....	ANDERODIAS.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	PETGES.
Anatomie.....	SABBAZES.	Clin. des mal. des voies urinaires ..	DUVERGEY
Anatomie générale et histologie	VILLEMIN.	Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	ABADIE
Hygiène.....	G. DUBREUIL.	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie ..	PORTMANN.
Médecine légale et déontologie.....	LEURET.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale..	LANDE	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CREYX
Chimie.....	RÉCROU	Clinique dentaire.....	CAVALIE.
Botanique et matière médicale.....	CHEILLE.		
Pharmacie.....	GOLSE.		
Zoologie et parasitologie.	DUPOUY.		
Médecine expérimentale..	MANDOUL.		
Clinique ophtalmologique.	AUBERTIN.		
	TEULIÈRES		

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
Anatomie	DUFOUR.		LOUBAT.
Physiologie.....	FABRE.	Obstétrique	RIVIERE.
		Ophthalmologie	BEAUVIEUX
		Oto-Rhino-Laryngologie	DESJONS
Médecine générale.....	DAMADE. PIECHAUD. DELMAS-MARSALET. DE GRAILLY FONTAN	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
		Physique médicale.....	WANGERMEZ
		Chimie générale pharmacéutique et toxicologie..	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.		MM.	
Physiologie.....	FABRE	Ophtalmologie.....	CABANNES (en congé)
Médecine opératoire.....	PAPIN	Puériculture.....	FAUGERE.
Accouchements.....	PERY.	Pharmacie chimique.....	VITTE
Pathologie médicale.....	DELMAS-MARSALET.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.....			MM. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation ni improbation



A LA MEMOIRE DE MON FRERE

A LA MEMOIRE DE MA SŒUR

A MES PARENTS

AU DOCTEUR VALLETEAU DE MOUILLAC

MÉDECIN-CHEF DE L'HÔPITAL PASTEUR DE CHERBOURG

MÉDECIN PRINCIPAL DE LA MARINE (C. R.)

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE ANNEXE DE MEDECINE NAVALE DE BREST

A MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTE
DE LA MARINE

A MES CAMARADES DE L'ECOLE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL CAZAMIAN

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF BRUN

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MÉDECINE DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIECHAUD

MÉDECIN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE

A MES JUGES

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPERIE

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*Qui nous a fait le grand hon-
neur de présider cette thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
le témoignage de notre respec-
tueuse reconnaissance.*

INTRODUCTION

« De diagnostic souvent malaisé, de pathogénie totalement inconnue, de thérapeutique incertaine, leur pronostic est extrêmement grave ». C'est ainsi que Hinault et Mollard, dans le *Traitement aurique de la tuberculose*, résument leur rapide exposé des syndromes agranulocytaires consécutifs à la chrysothérapie. S'il est plus aisé de déceler les syndromes purpuriques, leur genèse, leur traitement et leur gravité sont parfois aussi troublants; et, il peut paraître quelque peu audacieux d'entreprendre l'étude de ces accidents. Pénétrer, en effet, dans le domaine des sels d'or, c'est aller au-devant de problèmes fort complexes voisinant avec de rares faits bien établis. Aborder, d'autre part, la pathologie du sang, n'est-ce pas se heurter à des affections de nomenclature incertaine, de limites indécises, de pathogénie obscure ?

Aussi, ne nous faisons-nous d'illusions ni sur la portée, ni sur la valeur de ce modeste travail qui ne peut être qu'incomplet et très imparfait.

Ayant vu évoluer un purpura hémorragique chez une malade traitée par la crisalbine, dans le service du docteur Valleteau de Mouillac, de Cherbourg, nous avons pensé y trouver le sujet de notre thèse. Devant la diffusion extrême prise ces dernières années par l'aurothérapie, il nous a paru intéressant de faire une revue générale de ces accidents sanguins, dont l'existence, inconnue de certains, est contestée par d'autres. Mais, considérant la complexité des phénomènes, nous avons cru plus sage de nous en tenir à l'objectivité des faits et de nous limiter, surtout, à reproduire les observations publiées sur la question; nous avons pu en ajouter cinq inédites.

De cette documentation, peut-être pourrons-nous tirer quelques remarques, sinon réelles et utiles, du moins vraisemblables.

HISTORIQUE

S'il faut attendre la fameuse communication de Holger Mollgaard à la Société Danoise de Médecine interne, le 28 octobre 1924, pour donner à l'or l'extension qu'il a aujourd'hui en thérapeutique, on sait que depuis longtemps ce métal a excité la curiosité des esprits. Il est classique de citer le médecin et chimiste suisse Paracelse qui, vers 1526, aurait traité la scrofule avec « la teinture d'or et de soleil ». Au début du ^{xix}^e siècle, Chrestien et l'Ecole de Montpellier utilisent le chlorure d'or pour soigner la syphilis et la tuberculose. Robert Koch, en 1890, au Congrès international de médecine de Berlin, montre que le cyanure double d'or et de potassium « se comporte comme un puissant antiseptique vis-à-vis du germe de la tuberculose ». Abandonné cependant peu après, le même produit est repris en 1913 par les Allemands Bruck et Glück pour la cure du lupus. Les sels d'or organiques font leur apparition en 1917 avec Feldt et son krysolgan. Enfin, Mollgaard utilise, en 1924, la sanocrysine, thiosulfate d'or et de sodium, découvert, depuis 1845, par les Français Fordos et Gélis en fixant les daguerréotypes.

Dès le début, la chimiothérapie aurique s'accompagna d'accidents revêtant les expressions les plus diverses. Mais si les troubles digestifs, cutanés et rénaux ont fait l'objet d'innombrables travaux et publications, les désordres sanguins sont de connaissance relativement récente. Certains auteurs ne s'en préoccupent nullement en parlant des complications de l'aurothérapie, d'autres ne les signalent que pour être complets. Et pourtant, dès 1919, Kate Frankenthal publie un cas de purpura après krysolgan. La même année, Backmeister,

Perachia, Giona Nardi, observent des hémorragies utérines; Ruckmann, en 1920, une hématurie. En 1924, sur 50 femmes tuberculeuses que Stahl traite par le krysolgan, 16 ont des métrorragies, 3 avortent.

Pendant la période héroïque de la sanocrysine, où l'on appliquait le conseil d'Ehrlich : « Frapper fort et frapper vite », Gomez, Hansen, Pittaluga, Sayago, Sayé parlent d'anémies toxiques graves avec chute considérable du taux de l'hémoglobine et présence d'hématies à granulations basophiles. On n'y insiste pas trop, au milieu de la foule d'accidents qui faisaient mourir 12 malades sur 110 traités (Statistique danoise de 1926).

C'est à la Société de Phtisiologie de Buenos-Ayres que, le 1^{er} octobre 1926, Raimondi et Sangiovanni font part du premier cas de purpura hémorragique après sanocrysine. En 1929, Bonafé et Mollard observent le premier cas français, puis les observations se multiplient. Paul-Emile Weil, en août 1931, puis Hinault et Braillon, en février 1933, en font une rapide synthèse.

Entre temps, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 2 mai 1930, Jacob et Douady relatent : « Un cas d'agranulocytose chez une tuberculeuse traitée par la crisalbine », mais ne peuvent se résoudre à mettre en cause le médicament. Harvier et Noël-Deschamps considèrent que « dans ce cas, le produit en question ne paraît devoir jouer aucun rôle ». Cependant, la réalité du fait semble se confirmer par la publication ultérieure des observations de Jacquelin et Allanic, d'Achard, Coste et Cahen, d'Ameuille et ses élèves.

De pareils accidents avaient, d'ailleurs, été notés depuis longtemps au cours d'autres chimiothérapies. Un an seulement après l'apparition de l'arsénobenzol, Jadassohn rapporte, au Congrès de Berne, le premier cas de purpura déclenché par ce produit. Sur 5 observations d'agranulocytose présentées par Schultze, en 1922, deux des malades subissaient un traitement arsénobenzolique. Le bismuth, lui-même, n'est pas épargné : purpura post-bismuthique (Fournier et Guénot,

1922); agranulocytose plus tard (Aubertin et Lehmann, 1929).

Ces accidents ont fait l'objet de multiples revues d'ensemble. Nous ne ferons que citer les thèses de Chambon, Daviot, Pascal, Mattas, Norza, Cantegrit, Sicard, Litauer... Il n'en est pas de même des hémopathies post-auriques. Ici les cas sont disséminés dans l'immense littérature consacrée aux sels d'or. Nous avons cherché; nous avons trouvé quelques observations; nous les avons reproduites, certaines quelque peu résumées, cependant.

LES FAITS CLINIQUES

Comment, en clinique, se présentent ces accidents hémalogiques ? Leur diversité est grande, on s'en rendra compte aisément. Tous les degrés peuvent être observés depuis la simple hémorragie isolée jusqu'à la panmyélophthisie de P.-E. Weil, ou insuffisance médullaire totale de Ch. Aubertin.

Comme le souligne P. Chevallier, « la multiplicité des accidents s'explique par l'atteinte élective, selon les cas, de tel ou tel des éléments constitutants du sang, ou plus exactement, du système vasculaire sanguin ».

En fait, la majorité des cas publiés semble être de nature hémorragique. Aussi, P.-E. Weil et Bousser, reproduisant sensiblement l'ancienne classification de Rabut et Oury concernant les accidents survenus après arsénobenzènes, classent-ils de la façon suivante les états hémorragiques post-auriques :

- a) Hémorragies isolées;
- b) Eruptions purpuriques simples avec ou sans hémorragies ;
- c) Purpura aigu hémorragique ;
- d) Formes associées :
 - 1° à l'anémie aplastique et à l'aleucie ;
 - 2° à l'ictère.

Il n'est pas tenu compte des agranulocytoses pures. Nous pensons englober la totalité des troubles en adoptant les deux groupes qui suivent :

A. — *Syndromes purpuriques* :

- a) Hémorragies isolées ;
- b) Purpuras simplex et rhumatoïde ;
- c) Purpura hémorragique ;
- d) Formes associées à une grande insuffisance hépatique.

B: — *Syndromes agranulocytaires* :

a) Formes pures ;

b) Formes associées :

1° à l'anémie et aux hémorragies ;

2° à une grande insuffisance hépatique ;

3° à un état leucémique ou pseudo-leucémique.

Ces groupements, un peu conventionnels, n'ont d'autre but que de faciliter le classement des observations.

Il peut, en outre, paraître quelque peu anormal de ranger les hémorragies isolées parmi les syndromes purpuriques, dont le caractère essentiel semble être l'élément purpura, lésion de la peau. Mais on admet aujourd'hui, Laubry et Giroux entre autres, qu'il existe des « purpuras sans purpura ». D'ailleurs, les métrorragies ne peuvent-elles pas être la seule manifestation d'une hémogénie, syndrome appartenant, pour le moment, au cadre des purpuras chroniques ?

A. — **Syndromes purpuriques.**

a) **Hémorragies isolées.**

Observation I

(FOURCADE, *thèse Montpellier*, 1931)

Hémorragies, troubles de la menstruation. Phénomènes ménorragiques.

P... Irma, 26 ans, ménagère, mariée. Tuberculose paraissant récente et peu évolutive. Entre en sanatorium. Début en septembre 1929 par toux sèche et persistante, anorexie, amaigrissement. A l'examen : tuberculose pulmonaire fibro-caséuse, peu évolutive ; bruits adventices à timbre humide, à gauche, surtout en arrière dans la fosse sous-épineuse. La radiographie montre des taches agminées, en îlots parsemés à gauche, sus et sous-claviculaires à droite. Hilés chargés. Scissure supérieure droite marquée. — Un traitement par les sels d'or est commencé le 5 novembre 1929, dans le service du Pr Vedel à l'hôpital : crisalbine intra-veineuse. On continue au sanatorium par l'allochrysine intra-musculaire à doses progressives : 0 gr. 05, 0 gr. 10, puis 0 gr. 15. Le traitement agit peu sur la température qui, quoique assez régulière, présente des petits clochers au-dessus de 38° ; il améliore, par contre, l'état général : augmentation de poids, retour des forces, euphorie.

Le 22 février 1930, surlendemain d'une injection d'allochrysine à 0 gr. 15, alors que la dose totale atteint 1 gr. 90, se manifestent les troubles suivants. Le soir, la température monte brusquement à 39° pour retomber à 38° 6 le 23, puis à 37° 9 le 24; elle remonte ensuite à 38° 8 et cède au moment où apparaissent les phénomènes hémorragiques. Avec cette fièvre, on note des troubles de l'état général : fatigue intense, dépression physique et psychique, état saburral des voies digestives, phénomènes syncopaux frustes et douleurs précordiales légères.

Les phénomènes hémorragiques sont constitués par des métrorragies à caractère de période menstruelle s'établissant insidieusement, atteignant rapidement leur maximum d'intensité et rétrocedant progressivement. Le sang, rouge, était mêlé de caillots noirs peu abondants. Ces métrorragies, d'une durée de neuf jours, sont survenues entre deux périodes menstruelles et sans modifier nullement l'apparition normale des règles du mois de mars qui survinrent le 19, alors qu'en février elles étaient apparues le 14.

Cet accident fait suspendre le traitement et prolonger le séjour jusqu'en septembre 1930.

Test à la P. S. P. : 40 %.

Epreuve du Rose bengale : 8.

Observation II.

(DENECHAU et BIGOT, *Arch. méd. d'Angers*, 1931)

Epistaxis graves.

Jeune homme, 25 ans, entré le 25 avril 1933 pour tuberculose évolutive bilatérale avec signes cavitaires et état presque cachectique. On tente, presque *in extremis*, une cure de crisalbine. A la deuxième injection de 0 gr. 05, soit après un total de 0 gr. 10, apparaissent des épistaxis abondantes; et la troisième provoque des épistaxis encore plus graves, difficiles à arrêter et récidivantes. Un état d'anémie rapidement progressif s'installe, le foie s'hypertrophie et le malade meurt en 12 jours, plus encore, semble-t-il, de sa cachexie et de ses lésions tuberculeuses, que de sa dégénérescence hépatique avec hémorragies.

Observation III.

(GIRAUD, *thèse Paris*, 1934)

Hémorragies intestinales.

M. G., 25 ans, cuisinier-pâtissier. Tuberculose pulmonaire bilatérale surtout fibreuse avec grosse laryngite bacillaire. Reçoit

3 gr. 20 de crisalbine. Une nuit, est réveillé par des coliques abdominales violentes et besoin d'aller à la selle : 4 à 500 gr. de sang rouge. Examen clinique négatif : aucun point douloureux. Aucun antécédent digestif. Pas de signes cutanés. Pas d'élévation de température. Les jours suivants, petites hémorragies. Examen radiologique gastro-intestinal négatif.

Observation IV.

(P. E. WEIL et BOUSSER, *Le Sang*, 1932)

Epistaxis, hémoptysies.

Roud... Jean, 18 ans, imprimeur, entre dans le service pour tuberculose pulmonaire. — En février 1930 : hémoptysie légère. Lésion du sommet gauche. B. K. dans l'expectoration. Pneumothorax est institué et entretenu jusqu'au 15 décembre 1931.

Le 8 avril 1932, petite hémoptysie avec poussée évolutive à droite. Essais infructueux de pneumothorax de ce côté. Le 25 avril, on commence des injections intra-veineuses de crisalbine : 0 gr. 05 le 25 et 0 gr. 10 le 27. Le 28, épistaxis légère. Crisalbine suspendue. Le 30 avril, hémoptysie légère. Le 2 mai, hémoptysie de 250 gr. environ de sang rouge, suivie deux heures après d'émission de sang noirâtre (250 gr.) rejeté avec des efforts de vomissements. — Foie et rate normaux.

Temps de saignement : 4 minutes. Temps de coagulation : 16 minutes, avec sédimentation du caillot au quart et rétraction faible. Signe du lacet négatif. — Cuti-réaction avec crisalbine à 5 % : négative. Intradermo-réaction positive : papule érythémateuse apparue vingt-quatre heures après l'injection et persistant trois jours. Pas de précipitines dans le sérum.

Hématies : 4.450.000; hémoglobine : 75 %; V. G. 0,84; G. B. 7.700; Hématoblastes : 230.000. Neutro : 53, éosino : 5, lympho : 5, M. mono : 16, G. mono : 6, Myélocytes neutrophiles : 8, Métamyélocytes : 7.

Evolution. — Pas de nouvelles hémorragies. Le 20 mai, temps de saignement : 6 et 8 minutes. Temps de coagulation : 9 et 13 minutes. Caillot irrétractile. Signe du lacet négatif.

Antécédents. — Tendance hémorragique personnelle très nette : épistaxis légères dans le jeune âge, gingivorragies, saigne assez longtemps après une coupure.

Observation V.

(P. E. WEIL et BOUSSER, *Le Sang*, 1932)

F..., 28 ans, employé à la Compagnie du gaz, entre le 28 décem-

bre 1931. Tuberculose pulmonaire bilatérale à forme ulcéro-caséuse datant de 3 mois. Etat général mauvais, amaigri, 39°.

Traité par la crisalbine intra-veineuse à partir du 9 janvier 1932 : 0 gr. 05 à 2 jours d'intervalle, puis 0 gr. 10, 0 gr. 15 une fois par semaine.

Le 26 janvier, nouvelle injection de 0 gr. 20. Le soir même, épistaxis d'une durée d'un quart d'heure qui s'arrête spontanément, mais elle récidive deux fois dans le courant de la nuit. Tamponnement nasal.

Le lendemain, le malade vomit un demi-crachoir de sang non coagulé.

Le 2 février, par erreur, nouvelle injection de 0 gr. 25. Le soir même nouvelle épistaxis, qui dure une heure, mais s'arrête spontanément.

Le 3 février : G. R. : 5.030.000; Hémogl. 80; V. G. : 0,79; Hématoblastes : 200.000; G. B. 5.100; polyneutro : 58; polyéosino : 2; lympho : 1; moy. monos : 29; grands monos : 2; myélos : 2; métamyélos : 6. — Temps de saignement : 25 minutes. Temps de coagulation 17 et 20 minutes avec traces de sédimentation, pas de rétraction du caillot. Signe du lacet faiblement positif. — Foie et rate normaux.

16 février : G. R. : 4.040.000; Hémog. : 80 %, V. G. : 0,89; G. B. 9.000. Polyneutro : 64; polyéosino : 1; lympho : 2; moyens monos : 26; grands monos : 1; myélos : 2; métamyélos : 4. Temps de coagulation : 5 heures dans un tube, début en 1h.49, fin en 3h.49 dans l'autre tube, coagulation de type plasmatique avec sédimentation à moitié. Caillot irrétractile. — Le même jour : transfusion de 300 cc.

Le 18 février, hémoptysie de moyenne abondance.

Antécédents. — Rien de notable. Pas de tendance hémorragique personnelle, ni familiale. Ni asthme, ni urticaire, ni rhume des foins.

Evolution. — Le malade n'a plus présenté d'hémorragies. Il expectore seulement le matin un ou deux crachats sanglants.

Le 9 mars, une cuti-réaction faite avec une solution de crisalbine à 5 % est fortement positive vingt-quatre heures après. Une intradermoréaction est négative. Pas de précipitines dans le sérum pour la crisalbine.

Le 11 mars, le malade meurt. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Observation VI.

(BOURDERON, thèse Paris, 1934)

Epistaxis. — Hémorragies intestinales.

Homme, 43 ans. Polyarthrite symétrique datant de 20 ans, après une blennorrhagie. Père mort à 50 ans d'hémorragie cérébrale. —

Iodhema, puis huile soufrée, sans action. Oléo-solganal B : 3 gr. 13 en 2 mois et demi. Réactions focales. Epistaxis. Temps de saignement élevé. Grosse amélioration. — Série d'entretien : oléo-solganal B : 1 gr. 50 et solganal B aq. : 0 gr. 75. Poussées focales avec température : résultat nul. — Deux mois plus tard : oléo-solganal : 1 gr. 85 en 2 mois et demi. Selles sanglantes, une ou deux fois. T. S. : 8 minutes. T. C. : 12 minutes. Résultat passable. Disparition de la fièvre. — Gluconate de calcium et vitamine D : recrudescence des douleurs.

Observations A, B, C¹.

(COLBERT, *Gaz. Méd. du S.-O.*, 1934).

Hémorragies intestinales.

M. D..., 31 ans, tuberculose ulcéro-fibreuse bilatérale, plus marquée à droite, sans température. Allochrysine : 3 gr. (doses faibles et progressives, 3 piqûres de 0 gr. 20 seulement). Arrêt après diarrhée. 15 jours après, violente hémorragie intestinale qui se renouvelle 2 jours après, moins violente. Chlorure de calcium, ergotine. Pas de fièvre. Guérison rapide.

Mlle R..., 28 ans, tuberculose pulmonaire excavée à gauche. Apyrexie. Pneumothorax impossible. Phrénicectomie en juillet 1928. Fin 1930 : allochrysine : 2 gr. 50. Amélioration légère. Thoracoplastie partielle en juin 1933 : affaissement de la caverne. De septembre à décembre, traitement au myoral (57 cc.). Début janvier, brusque hémorragie intestinale sans signe prémonitoire, se renouvelant dans la journée et le lendemain. Température à 40°. Guérison rapide.

Convalescent d'une atteinte pleuro-pulmonaire. Hémorragie intestinale, sans fièvre, une année après un traitement aurique (5gr.).

1. Il n'a pas été fait état de ces observations, découvertes seulement au moment de l'impression.

Aucune suite. Au cours du traitement, le malade notait fréquemment du sang rouge dans les selles.

Relativement fréquents, ces accidents ne présentent, en général, que peu de gravité; aussi les publications en sont-elles rares.

Nous avons délibérément laissé de côté les hémoptysies survenant isolément au cours d'un traitement aurique. Bien que, dans leur production, on ne puisse mettre en doute l'intervention éventuelle d'un trouble de la crase sanguine, elles doivent plus souvent, semble-t-il, être considérées comme issues de réactions focales.

Des hématuries, des gingivorragies, des hématomèses même, auraient été également observées. Mollard, dans sa thèse inaugurale, signale une hémorragie rétinienne survenue brusquement après cinq injections de sanocrysine (0 gr. 60 au total) chez un homme de 24 ans; une nouvelle injection avait entraîné la perte de la vision. Sayé rapporte un cas analogue. Chez un jeune tuberculeux, nous avons constaté l'apparition d'une conjonctivite au début d'une nouvelle série de crissalbine, avec hémorragie sous-conjonctivale le lendemain d'une injection : pure coïncidence peut-être.

Dans tous ces cas, dit-on, la recherche des stigmates sanguins serait le plus souvent décevante. P.-E. Weil trouve, cependant, des temps de saignement et de coagulation augmentés, une irrétractilité du caillot avec légère sédimentation et coagulation plasmatique (obs. IV et V), un signe du lacet positif enfin (obs. V). Le cas VII présente une coagulation normale, un temps de saignement accru.

b) Purpuras simplex et rhumatoïde.

Observation VII.

(GRIVEAUD, *Soc. fr. dermat. et syph.*, 1932)

Purpura aurique avec bulles.

Jeune fille 25 ans. Pleurésie en 1926. En janvier 1932 : lupus érythémateux du visage et des mains où l'on note de l'acrocyanose.

Reçoit, à 7 jours d'intervalle, 2 injections de 0 gr. 05 de crisalbine. Deux jours après la dernière : prurit violent des extrémités; puis 24 heures après : purpura, en petites pétéchies extrêmement confluentes aux mains, puis aux pieds. Ces pétéchies s'étendent en décroissant jusqu'au coude et au tiers moyen de la jambe. Trois jours après l'apparition du purpura, surviennent aux mains et aux pieds seulement des bulles à contenu séro-hémorragique de diamètre variant de 5 à 10 mm. Ces bulles tendues, s'affaissent et disparaissent en quatre à cinq jours. Pas d'hémorragies. Quelques hématies dans les urines. — La température se maintient à 38° pendant dix jours, au bout desquels le purpura commence à rétro-céder pour disparaître en trois semaines environ.

Observation VIII.

(HINAULT et BRAILLON, *Rev. de la Tub.*, 1933)

Purpura simplex.

Homme, 40 ans. Lobite supérieure droite excavée. — Reçoit 5 gr. 70 de crisalbine du 18 décembre 1931 au 29 février 1932; dose de début : 0 gr. 10, puis 0 gr. 25, 0 gr. 50 et 0 gr. 75; prurit, érythèmes légers pendant deux mois. Reprise du traitement le 20 mai : 2 gr. 50 par injections de 0 gr. 50. Huit jours après la dernière injection, faite le 16 juin, le malade saigne facilement en se rasant; taches ecchymotiques sous la langue; apparition d'un fin piqueté hémorragique sur les bras et les jambes, puis apparition de larges placards ecchymotiques sur les jambes. — Expectoration légèrement teintée. Guérison clinique des lésions pulmonaires. Signe du lacet fortement positif.

Le 25 juin : 4.180.000 hématies; 1.600 leucocytes; 66 polynéutro; 1 baso; 21 mono; 12 lympho; T. S. : 23 minutes; T. C. : 10 minutes.

Le 28 juin : 4.190.000 hématies; 11.000 leucocytes; 80 polynéutro; 1 éosino; 11 mono; 8 lympho. T. S. : 20 minutes. T. C. : 10 minutes.

Observation IX.

(BERTHIER, in thèse DUMON, Marseille, 1934)

Purpura, stomatite gangréneuse. — Décès dans le coma.

Arménienne de 22 ans. Infiltration étendue du poumon droit et début d'infiltration para-hilaire gauche. Reçoit, du 19 juin au 3 juillet 1933, 1 gr. 20 d'aurothioglycolate de calcium en suspension huileuse intra-musculaire,

Reçoit, du 6 juillet au 28 juillet 1933, une injection de 0 gr. 15, une de 0 gr. 20 et cinq injections à 0 gr. 25 de thiosulfate double d'or et de sodium, soit au total : 1 gr. 60.

Le 2 août, stomatite gangréneuse à évolution rapide, s'étendant au pharynx. Dysphagie intense, salivation abondante entraînant du muco-pus et des débris sphacelés. Les lésions s'améliorent légèrement par le traitement local.

Le 9 août, taches purpuriques sur toute la surface du corps sans ictère, ni hémorragies.

Formule leucocytaire : polynéutrophiles : 83 %; éosinophiles : 7 %; lymphocytes : 2 %; monocytes : 3 %; myélocytes : 5 %.

La température s'élève autour de 40 °.

Extrait hépatique : 1 gr. par jour. Anthéma, auto-hémothérapie.

Décès le 12 septembre 1933, dans le coma, avec oligurie et hyperthermie (41°).

A l'autopsie, rien de saillant, sauf un gros foie jaunâtre, stéatosique.

Observation X

(KNUD SECHER, *Le Sang*, 1934)

Purpura simplex

Malade n° 146, soignée pour polyarthrite chronique progressive prima du 24 octobre au 27 janvier 1934. Reçoit 2 injections de 0 gr. 25 de sanocrysine, 2 de 0 gr. 35 et 1 de 0 gr. 50. Les manifestations articulaires disparaissent.

Hématoblastes : 159.780, puis 249.400, puis 13.030. En mars 1934, apparition d'hémorragies cutanées; hématoblastes : 3.750. Malgré le traitement, les hématoblastes ne remontent qu'à 4.290.

La malade est gardée en observation.

Observation XI.

(BOURDERON, *thèse Paris*, 1934)

Purpura ecchymotique.

Femme, 47 ans. Polyarthrite : mains, poignets, hanches, datant de deux ans. — Antécédents : tendance aux ecchymoses.

Oléosolganal : 0 gr. 55 en 15 jours. Injections bi-hebdomadaires. Névralgie intercostale. Ecchymoses. T. S. : 10 minutes. T. C. : 13 minutes. Bon résultat. Nouvel essai de traitement, alors que T. S. : 4 minutes et T. C. : 8 minutes. Nouvelles ecchymoses. Aurothérapie arrêtée.

Observation XII.

(HINAULT, *in thèse* AUTRAN, Paris 1934
et *Rev. de la Tuberc.*, 1933)

Purpura rhumatoïde.

Jean M..., 37 ans. Pas d'antécédent hémorragique. Tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire bilatérale. De juin à novembre 1931, 5 gr. d'hyposulfite auro-sodique : une injection de 0 gr. 10, une de 0 gr. 15, puis 0 gr. 25. Le 29 novembre, hémorragie intestinale de sang rouge : 2 litres environ. Reprise du traitement le 10 février 1932 : 3 gr. 50 d'hyposulfite auro-sodique par injections de 0 gr. 50.

Le 26 avril, fin piqueté hémorragique sur le thorax, puis purpura rhumatoïde sans fièvre. Reprise du traitement le 7 juin : trois injections de 0 gr. 25. Trois jours après la dernière injection, purpura typique : grands placards ecchymotiques sur les bras et les jambes avec douleurs des articulations. Signe du lacet fortement positif. Temps de saignement : 35 minutes. Coagulation : 8 minutes. 4 millions 800.000 hématies, 8.000 leucocytes; neutrophiles : 74; éosinophiles : 3; basophiles : 1; monocytes : 16; lymphocytes : 6. Plaquettes extrêmement rares. — Le traitement interrompu, est repris par le myoral, après un repos de trois mois. Pas d'incident. A l'heure actuelle, le malade a reçu 45 cc. soit 4 gr. 50 d'aurothioglycolate de calcium.

C'est Farjon qui avait décrit le premier cas de purpura simplex, chez un homme de 30 ans soumis à la sanocrysine.

Ici, le phénomène hémorragique est localisé à la peau :

pétéchies, vibices, ecchymoses produites par le sang extravasé. Ces éléments ne disparaissent pas par la pression du doigt, ou mieux d'une lame de verre, et sont le plus souvent localisés aux membres inférieurs. Leur teinte, variable avec le temps, passe du rouge violacé au brun et au jaune par suite d'un processus de biligénie locale. Ces taches, évoluant par poussées successives, peuvent s'accompagner de phlyctènes ou de bulles renfermant une sérosité hémorragique (obs. VII).

Malgré l'absence d'hémorragies, l'urine contient parfois quelques hématies (obs. VII), et l'expectoration peut être légèrement teintée (obs. VIII).

Les hémato blastses n'ont été numérés que deux fois et trouvés très diminués : 3.750 seulement (obs. X), très rares (obs. XII).

Temps de saignement augmenté : obs. VIII, XI, XII.

Temps de coagulation normal : obs. VIII, XI, XII.

Signe du lacet positif : obs. VIII et XII.

Le cas XII présenté comme purpura rhumatoïde paraît discutable. La périose rhumatismale de Schönlein se manifeste bien par du purpura localisé aux membres, et par des arthralgies, mais aussi par des coliques abdominales, avec ou sans diarrhée sanguinolente. Le malade avait eu une hémorragie intestinale, mais cinq mois auparavant.

Hinault et Brailon ont insisté sur certaines érythrodermies auriques dont les placards lie de vin ne s'effacent pas par la pression ; ces éruptions ne doivent pas être considérées comme des purpuras, car le temps de saignement est normal et les plaquettes non diminuées.

c) **Purpura hémorragique.**

Observation XIII (Inédite)

due à l'obligeance du Dr VALLETEAU de MOUILLAC.

Purpura hémorragique mortel.

Mlle Bri..., traitée depuis longtemps pour tuberculose pulmonaire ; une amélioration notable a été constatée. En juin 1931, hémop-

tysie. L'examen radiographique révèle une extension des lésions des deux côtés. Un traitement par la crisalbine est institué : la malade reçoit 3 injections à l'hôpital, puis retourne chez elle où les piqûres sont poursuivies. Le 24 juillet : taches purpuriques disséminées sur les téguments, hémorragies utérines, gingivorragies. Le médecin traitant étant absent, les injections de crisalbine sont continuées. Les hémorragies persistent. Le 16 août apparition d'hématuries abondantes à 11 heures, 17 heures et 23 heures. Décès dans la nuit du 16 au 17.

Observation XIV (Inédite.)

due à l'obligeance des D^{rs} QUESNEL
et VALLETEAU DE MOUILLAC

Purpura hémorragique avec bulles.

Mlle Ad..., 30 ans. Soignée depuis 1928 pour bronchite chronique, avec poussées aiguës, probablement d'origine bacillaire, bien que les résultats des examens de crachats n'aient jamais montré de B. K.

A eu de nombreuses séries d'iodaseptine B intraveineuse et de choline sous-cutanée.

Le 3 février 1932 : 0 gr. 10 de crisalbine. — Le 10 : 0 gr. 15. — Le 17 : 0 gr. 25. Soit un total de 0 gr. 50.

Cinq jours après cette dernière injection, apparition de démangeaisons violentes. Lésions de grattages et ulcérations au niveau des doigts et des creux axillaires.

Tout traitement à la crisalbine est cessé; et, quatre jours après, apparition d'hémorragies des muqueuses gingivales et utérines.

Les ulcérations sur une base ecchymotique deviennent plus larges et suppurent. Sur la peau nombreuses bulles laissant sourdre un liquide hémorragique. Etat général très touché.

Le 5 juin :

Hématies	3.850.000
Leucocytes	3.900
Hémoglobine	85 %
Neutrophiles	68,5
Eosinophiles	1
Petits monos	14,5
Moyens monos	12
Grands monos	4

Temps de saignement : plus de 30 minutes. — Temps de coagulation normale : rétractilité du caillot très diminuée.

Le 18 juin : persistance des hémorragies cutanées et muqueuses. On continue le traitement : Hépatrol, Fancrinol, Hémostyl.

Etat désespéré. — Le 24 juin : état sub-comateux.

Le 28 juin : amélioration. Arrêt de la progression de l'état morbide.

Le 10 juillet : disparition des hémorragies ; légères gingivorragies seulement.

En octobre : amélioration nette, mais persistance de petites hémorragies gingivales.

Observation XV (Inédite.)

due à l'obligeance du Dr VALLETEAU DE MOUILLAC

Purpura hémorragique.

Mlle Eq..., 18 ans. Entre à l'hôpital le 7 mai 1932, pour toux, expectoration, amaigrissement, fatigue, douleur dans le côté droit.

Antécédents : coqueluche, rougeole, varicelle dans l'enfance. Impétigo. — Migraine ophtalmique avec troubles parétiques des mains, vers l'âge de 15 ans. Réglée à 15 ans, régulièrement, mais peu abondamment. Règles arrêtées de mai à août 1932. Pas d'épistaxis. — Père décédé accidentellement. Mère atteinte d'hémiplégie à 50 ans, sujette aux migraines. 3 sœurs dont une en préventorium. B. W. négatif. Vernes $\Sigma = 1$; Vernes $\varphi = 46$.

Tuberculose pulmonaire : infiltration de la moitié supérieure du poumon droit sans cavité. Un pneumothorax est commencé le 13 mai 1932, ainsi que la crisalbine : 2 piqûres de 0 gr. 05, puis on passe à 0 gr. 10, 0 gr. 15, 0 gr. 20 et 0 gr. 25. Injections hebdomadaires. Total de 3 gr. 50, le 8 août.

Le 28 juillet : hémoptysie. Anthéma, hémostyl, augmentation de la compression. — A noter qu'à la fin de mai, un érythème, passager, avec prurit, localisé à la face antérieure de l'avant-bras gauche, avait fait arrêter la crisalbine pendant 10 jours. On avait repris le traitement en injectant 0 gr. 05.

Le 5 août 1932, 2 jours après l'avant-dernière piqûre, épistaxis et gingivorragies s'arrêtant rapidement. Une nouvelle injection est faite par erreur le 8 août : reprise des hémorragies nasales et gingivales. Gencives tuméfiées avec épanchements sanguins sous la muqueuse.

Le 11 août, apparition des règles qui ne s'arrêtent pas, et se transforment en métrorragies abondantes qui ne s'arrêteront que le 4 septembre.

Du 12 au 20 août : caillots de sang dans l'urine, à deux ou trois reprises. Pas d'hémorragies intestinales. Les épistaxis ne se reproduisent pas.

Examens de sang :

27 août.		29 août (laboratoire différent.)
Hématies	2.820.000	
Leucocytes	5.000	
Hémoglobine	70 %	
Neutrophiles	62	66
Eosinophiles.....	5	10,5
Basophiles	2	0
Grands et moyens monos		
	18	17,5
Lymphocytes	5	4,5
Myélocytes	1	0,5
Formes de transition	6	0,5

Hypoglobulie. Aniso-poikilocytose. Pas de normoblastes. Pas de polychromasie. Signes d'anémie à type dégénératif, sans signes nets de régénération. Eosinophilie importante (Dr Breuil).

Traitement. — Anthéma. Hémostyl. Hépatrol.

Malade d'une pâleur extrême, vertiges, pouls : 120, dyspnée. — Quelques rares pétéchiés sur les membres inférieurs.

Le 16 août : injection intra-musculaire de 40 cc. de sang, pris à une sœur de la malade. Légère amélioration. — Le 24 août : nouvelle injection : 50 cc. — Le 2 septembre : 50 cc. de sang. Arrêt complet des hémorragies.

Malgré cela, l'état est tel que la famille demande à reprendre la malade, qui sort le 14 septembre 1932.

La malade est suivie depuis cette époque. Le pneumothorax doit être interrompu en décembre 1932. Très dyspnéique; l'état pulmonaire est resté sensiblement stationnaire.

Le 22 août 1934, un examen de sang est pratiqué :

Hématies	4.320.000
Globules blancs	8.000

Formule leucocytaire normale. Pas d'éléments blancs suspects. Temps de saignement : 2 minutes. Temps de coagulation : 13 minutes. Rétractilité du caillot un peu diminuée.

Observation XVI (Inédite)

(Service du Dr VALLETEAU DE MOUILLAC)

Mme Bi..., 55 ans, cultivatrice. Entre le 6 septembre 1932 pour rhumatisme chronique déformant généralisé.

Antécédents : Entérite en 1921, de nature imprécise. Plusieurs enfants bien portants. Pas de fausses couches. Rien au point de vue antécédents hémorragiques ou colloïdo-clasiques. Femme obèse.

En 1923, début brusque des arthrites par le rachis : séjour de 3 mois à l'hôpital. Doigts, poignets, coudes, genoux et chevilles sont pris successivement. Actuellement, déformations caractéristiques, augmentation de volume, impotence, douleurs. Genou droit énorme. Depuis mars 1932, marche impossible.

B. W. négatif. Vernes $\Sigma = 2$. Vernes $\varphi = 28$. T. A. : 16 — 9 (Pachon). Ni sucre, ni albumine dans les urines.

De septembre 1932 à mai 1933 : 4 ou 5 séries d'Iodaseptine intra-veineuse, 2 séries de soufre colloïdal. Salicylate. Air chaud. Fric-tiins salicylées. Mouvements passifs. Résultats peu nets.

On met en œuvre la chrysothérapie. Les 6 et 10 mai 1933 : 0 gr.05 de crisalbine. Les 15 et 19 mai : 0 gr. 10. Amélioration du rhuma-tisme. Le 21 mai, éruption papulo-érythémateuse, très prurigineuse; pas de fièvre, traces d'albumine. Suspension du traitement aurique. Glucose : 25 gr. par jour.

Sur le désir de la malade, on reprend une nouvelle série le 20 juillet : 0 gr. 05, dose que l'on répète, sans la dépasser les 27, 31 juillet et les 2, 6, 9, 13, 16 août, soit un total de 0 gr. 40. Nouvelle amélioration.

Le 17 août, dans l'après-midi, apparition de gingivorragies : muqueuse décollée par petits hématomes. Pas d'angine. A l'examen des téguments, on remarque sur la région sternale quelques taches punctiformes, brun pâle, paraissant être des pétéchie de teinte dégradée, certainement antérieures à la dernière piqure; la malade ne les avait pas signalées. — Crisalbine arrêtée. Hémostyl. Chlorure de calcium, injections d'Anthéma, Hépatrol.

Le 18 août, en plus des gingivorragies, nombreuses taches pur-puriques sur le corps; les unes de la taille d'une lentille, les autres formant de larges ecchymoses, surtout autour des points d'injec-tion.

Le 19 août : épistaxis. — Le 20 : métrorragies, qui ne feront que s'accentuer. — Le 21 : taches purpuriques sur la paupière droite, la joue gauche, les membres supérieurs, le thorax, l'abdomen. Sur le flanc gauche, gigantesque ecchymose ayant la dimension d'au moins deux paumes de main : à ce niveau, derme épaissi et infiltré, pression douloureuse.

Ecchymoses sur les cuisses : rares pétéchie sur les jambes. Genou droit très augmenté de volume : épanchement probable : pas de ponction pratiquée.

Du 22 au 25 : gingivorragies, melœna, sang pur dans les selles, hématurie. Asthénie, vertiges, bourdonnements d'oreille, cépha-lée, anorexie, diarrhée, 38°. On ne peut palper le foie, ni la rate, à cause de l'épaisseur de la paroi. — Digitaline.

Le 26 août : injection intra-musculaire de 30 cc. de sang pris au fils de la malade. Amélioration, puis récursive. Le 28 : 50 cc. de sang et le 30 août 50 cc. Arrêt complet des hémorragies.

Le 29 août : Temps de saignement : l'épreuve est arrêtée après 40 minutes, un tampon doit être maintenu sur l'oreille. Reprise de l'écoulement dans l'après-midi. Signe de Koch très net. — Temps de coagulation : 11 minutes. Caillot totalement irrétractile, pas de sédimentation, ni de redissolution du caillot. Signe du lacet négatif.

Le 1^{er} septembre :

Hématies :	2.530.000
Leucocytes :	7.000

Formule leucocytaire normale. Pas de myélocytes. Pas de signes de rénovation sanguine.

Amélioration progressive de l'état général et des articulations. Légères métrorragies et gingivorragies le 5 septembre, vite arrêtées. Disparition des pétéchies, persistance de l'ecchymose du flanc gauche.

La malade se lève un peu en octobre, et sort le 1^{er} novembre. Est perdue de vue, lorsque le 10 juin 1934, elle est amenée dans le coma, le corps couvert d'ecchymoses. Céphalée très forte depuis le 8 juin, anurie. — Aucun traitement depuis novembre 1933. Décès le jour même. Pas d'autopsie.

Observation XVII (*Inédite*)

(Service du Dr VALLETEAU DE MOUILLAC).

Purpura hémorragique.

Mlle Braux, 16 ans, entre le 19 juillet 1934, pour tuberculose pulmonaire. Antécédents : bronchite tous les hivers depuis son enfance. Une ou deux épistaxis l'hiver. Réglée à 13 ans; irrégularité dans l'apparition et la durée des règles. Absence de règles depuis le 8 janvier 1934. Varicelle. Entérite (?) En 1933 : eczéma (rôle possible d'une robe teinte, non prouvé par épidermo-réaction). Père mort à 60 ans d'une angine de poitrine. Mère, deux frères et deux sœurs bien portants.

En février 1934, à la suite d'une grippe, toux, amaigrissement, fatigue. Tuberculose pulmonaire bilatérale, surtout gauche : plusieurs excavations. Forme évolutive, grandes oscillations de température. On décide l'aurothérapie : le 21 mai : 0 gr. 10 d'allochrysine intra-musculaire; le 28 mai : 0 gr. 15; le 2 juin : 0 gr. 20; soit un total de 0 gr. 45.

Le 8 juin : apparition de taches purpuriques sur les membres supérieurs et inférieurs, la face, le cou et la nuque. Tronc non atteint. Taille : tête d'épingle à lentille. Disposition symétrique. Pas d'arthralgies. Asthénie.

Le 10 juin : suintement sanguin aux gencives supérieures puis inférieures; durera jusqu'au 25 juin. Ergotine. Hépatrol, Liposplénine, Chloro-calcion. Anthéma.

Le 13 juin : métrorragies légères, puis abondantes, avec caillots. Epistaxis. Oligurie. Douleurs lombaires.

Le 14 juin : hématurie. — Persistance des hémorragies. Vomissements de sang : sang dégluti probablement (?). — Du 14 au 18 juin : selles marc de café.

Le 18 juin : arrêt de l'hématurie et des métrorragies.

Depuis le 10 juin, asthénie, anorexie, céphalée. Température : 38°-39° 5.

A son entrée à l'hôpital, le 20 juillet : B.-W. négatif. Vernes φ = 80. Nombreux bacilles de Koch dans les crachats.

Examen de sang :

Hématies :	2.550.000
Leucocytes :	10.000
Hémoglobine :	60%
Neutrophiles :	72
Basophiles :	0,5
Eosinophiles :	0,5
Grands et moyens monos :	14,5
Petits monos :	12,5
Formes de transition :	5

Temps de saignement : 2 minutes et demie. — Temps de coagulation : 12 minutes. Caillot totalement irrétractile, même après 48 heures. Pas de sédimentation, ni de redissolution du caillot. — Signe du lacet négatif. — Signe de Kock négatif.

Août et septembre 1934 : déclin de l'état général. Etat pulmonaire inchangé. Persistance de la fièvre. Traitement : C B K, huile camphrée.

Le 18 septembre :

Hématies	3.800.000
Leucocytes	10.000
Hémoglobine	70%

Formule leucocytaire normale. — Hématies granuleuses.

Temps de saignement : 2 minutes. Temps de coagulation : 9 minutes. Rétractilité du caillot absolument normale au bout de 2 heures. Signes du lacet et de Kock négatifs.

Observation XVIII

(A. A. RAIMONDI et A. C. SANGIOVANNI, *Rev. de la Soc. de Med. Int.*, 1926)

Purpura hémorragique

R. D., argentine, célibataire, 24 ans, couturière. Entre le 19 janvier 1925 pour tuberculose pulmonaire, lésion cortico-pleurale hémorragipare.

Début, il y a 5 ans, par petites hémoptysies au moment des règles. Depuis, une hémoptysie abondante. En juillet 1926, douleurs dans le dos, toux intense, expectoration purée de pois, sueurs nocturnes, déclin de l'état général.

Antécédents : rien, à part mauvaises conditions d'hygiène.

Actuellement, squelette normal, muscles un peu atrophiés, amaigrissement, pas de ganglions palpables. Examen pulmonaire : matité et nombreux râles et craquements au sommet gauche, respiration soufflante au sommet droit. Les autres appareils sont normaux.

Malgré la cure de repos, une caverne se forme sous la clavicule gauche en septembre. Essai infructueux de collapsothérapie. La compression thoracique externe améliore l'état général; la température devient normale.

8 mars 1926 : déclin de l'appétit et de l'état général, recrudescence de la toux et des râles. On commence la sanocrysine : 0 gr. 05. Amélioration.

13 mars : 0 gr. 05; 20 et 29 mars : 0 gr. 10; 5 avril : 0 gr. 10; 12 avril : 0 gr. 20; 22 avril : 0 gr. 30; 2 mai : 0 gr. 30; 15 mai et 2 juin : 0 gr. 40.

Le 9 juin : recrudescence de la toux, expectoration hémoptoïque sans douleurs, ni dyspnée : pas de nouveaux signes pulmonaires. Température normale. La peau est parsemée de taches rouge-vineuses, sans relief, ne s'effaçant pas à la pression, sans prurit, allant de la taille d'une tête d'épingle à celle d'une lentille. Ces taches vont de la nuque aux pieds, respectant le visage et l'abdomen. Discrètes sur la poitrine, abondantes sans confluer toutefois, sur la nuque, les cuisses et les épaules. Une tache sur la caroncule de l'œil droit. Rares sur la muqueuse bucco-pharyngée : grosse tache sur le bord gauche de la langue. — Quelques sous-crépitanants à gauche.

Foie gros et douloureux à la palpation. Rate dépassant de deux travers de doigt le rebord costal, douloureux. — Temps de coagulation accru : 12 minutes.

Le 10 juin : cessation de l'expectoration hémoptoïque. La rate

a diminué, et ne se palpe qu'à l'inspiration, toujours douloureuse. Pas de nouvelles pétéchie.

Le 15 juin : Disparition des pétéchie de la nuque et des épaules : celles des extrémités persistent avec une teinte jaunâtre.

Durant le traitement sanocrysinique, jamais d'albumine.

Le 17 mars, pas de bacilles de Koch dans les crachats.

Observation XIX

(BONAFE et MOLLARD, *Hautville-Médical*, 1929)

Purpura hémorragique.

Femme de 28 ans, ayant passé son enfance au Sénégal où elle a eu, à 8 ans, une fièvre bilieuse hémoglobinurique. Traitée à Hautville pour tuberculose fibro-caséuse bilatérale grave; elle reçoit en novembre 1929 une série de sanocrysin : 0 gr. 025 $\times$ 2, 0 gr. 05 $\times$ 3, et 0 gr. 10 $\times$ 2 soit 0 gr. 40. Aucun incident. Après un intervalle de 6 semaines, on injecte trois doses : 0 gr. 05, 0 gr. 05 et 0 gr. 10. Quatre jours après, en période menstruelle, éruption purpurique des membres inférieurs avec phlyctènes saignantes à la face interne des joues et hémorragies gingivales. Le flux menstruel devient beaucoup plus abondant. Ni fièvre, ni albumine. Foie normal. Guérison lente.

Observation XX

(HUDELO, RABUT et GUEX, *Soc. fr. de dermat. et syph.* 1929).

Purpura hémorragique.

Gérard D..., 26 ans, Lupus érythémateux exanthématique de la face et des mains ayant débuté en janvier 1928. Cryothérapie. Etat général médiocre. En 1912, abcès froid de la fosse iliaque droite fistulisé. — Examen de sang : 3. 960.000 G. R.; 5.900 G. B. dont 68 neutro, 11 grands mononucléaires, 17 moyens mononucléaires, 2 lympho, 2 éosino.

Du 22 au 29 juin : 3 injections de crisalbine : 0, 05; 0, 07; 0, 05, chacune suivie d'une ascension à 39°. Le 1^{er} juillet, température à 40° : pas d'injection : courbatures, arthralgies. L'érythème lupique, localisé sur la face, les mains, les pieds et le tronc, prend une teinte cyanotique avec points purpuriques.

Rémission du 2 au 6 juillet : 37° 4. Asthénie, légère épistaxis.

Le 7 juillet, on commence l'aurophos : de 2 en 2 jours, 0,001 puis 0, 002, 0, 005 et 0, 01. L'éruption pâlit, puis après la 3^e et la 4^e injection : température, prostration. 14 juillet : desquamation;

le purpura s'accuse. 16 juillet : 0,003 d'aurophos : l'éruption se généralise au corps entier, sauf les cuisses : teinte ecchymotique, noirâtre. Le 17 : hémorragie gingivale. Coma et mort le 18. Pas d'autopsie.

Observation XXI

(AMAT, *Soe. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 1930)

Purpura hémorragique mortel après crisalbine intra-plcurale.

Homme, 20 ans. — Père éthylique. Frère comital. — Prédisposition bronchitique et épistaxis l'été depuis l'âge de 10 ans. Syndrome comital fruste depuis l'âge de 6 ans. — Tuberculose fibro-caséuse du lobe supérieur droit. Sinusite. Début par poussée de forme grippale en mars 1929. Amélioration depuis août.

Le 5 novembre : pyopneumothorax spontané droit avec état grave : 40° 7 et signes comitiaux. Du 7 au 24 : température à type inverse. Dyspnée. Le 13 novembre, on retire 600 cc. de liquide séro-fibrineux et on insuffle 400 cc. d'azote. Le 3 décembre : 1.400 cc. de pus verdâtre, épais, aéré; 500 cc. d'azote et 0 gr. 05 de crisalbine dans la plèvre. Le 12 décembre : 0 gr. 15 de crisalbine dans la plèvre. Le pus se reforme, non modifié. Le 17 : 1.000 cc. de pus, 500 cc. d'azote et 0 gr. 20 de crisalbine. Le 18 : 38° 9; petites taches purpuriques sur le thorax et l'abdomen. L'éruption s'accroît par poussées successives au niveau du tronc et des membres inférieurs et supérieurs : au bout de 5 jours, tout le corps, sauf la face, est irrégulièrement tacheté. Ecchymoses aux deux derniers points de ponction. — Gingivorragies, épistaxis pendant 3 jours. La température tombe à 37°-38°. Le foie est gros, pas d'ictère. Urines troubles et diminuées : ni albumine, ni pigments. Langue sèche. Malade abattu. Myalgies et arthralgies. — Du 22 au 25 décembre, les taches restent stationnaires, les gingivorragies et les épistaxis diminuent et cessent le 24. Mort le 25 à midi, par collapsus cardiaque en hypothermie.

Observation XXII.

(M. A. MANAS, *Anal. de Vias digest., sangre y nutricion*, 1930)

Purpura hémorragique.

E. P. L., Cubain, blanc, 44 ans, veuf, employé de commerce. Début de la maladie en février 1928 : état grippal avec fièvre élevée et crachats sanguinolents. Se repose jusqu'en août, fréquentes hémop-

tysies légères. Entre alors au sanatorium : injections de crisalbine qui provoquent d'abondantes hémoptysies : arrêt du traitement. Sorti en décembre, son médecin reprend la crisalbine : hémoptysies, nouvel arrêt. — En juillet 1929, vient au dispensaire avec des signes de lésions fibro-caséuses de la moitié supérieure du poumon droit. Expectoration fétide : B. de Koch, nombreux spirilles et bacilles fusiformes (après désinfection de la bouche). Injections d'essence d'ail (Allilène), et de néo-tréparsenan 0,15, 0,30, 0,45, 0,60 et 3 de 0,75. Pas le moindre accident et disparition des spirilles, des b. fusiformes et de la fétidité. A ce moment on commence un traitement par l'Allochrysine Lumière, intra-musculaire, injections hebdomadaires : 3 de 0,05; 3 de 0,10; 3 de 0,20. La dernière de 0,20 est faite le 13 janvier 1930. Le 15, hémoptysie; le soir du même jour, apparaissent sur les deux jambes de nombreuses pétéchies et ecchymoses.

Le 17, l'exanthème purpurique a envahi les cuisses, le thorax et les bras.

Le 19, épistaxis abondantes et gingivorragies : caillots noirs adhérents. A la face interne des lèvres : petites vésicules de sang. Le 20 : paralysie faciale droite, témoin d'une hémorragie intracrânienne. — Temps de coagulation (méth. de Biffi) : 3 minutes et demie. Temps de saignement : 23 minutes et demie. 4.640.000 hématies, 90 % d'hémoglobine, V. G. : 0,97. Hématies polychromatophiles et à ponctuations basophiles. Leucocytes : 21.250. Myélocytes : 0,5; grands monos : 8,5; lymphocytes : 18,5; polynucléaires : 72,5. Plaquettes : 64.800. — Image d'Arneth déviée à gauche. — Urines : 0,10 d'albumine, cylindres hyalins et granuleux, nombreuses hématies.

Traitement : 20 cc. par jour de Tromplastina Squibb; toutes les huit heures hyposulfite de soude à 10 %. — Au bout de 20 jours, disparition de la paralysie faciale.

Quatre mois après la guérison, temps de saignement normal, bonne rétractilité du caillot; plaquettes en nombre normal.

Observation XXIII

(J. R. DRIVER et J. N. WELLER, *Arch. of Dermat. and Syphil.*, 1931)

Purpura hémorragique dans un cas d'ictère grave

Mme A., 41 ans, femme de chambre. Entrée le 21 mai 1929 pour lupus érythémateux de la face. *Antécédents* : Maladies habituelles de l'enfance, appendicectomie en 1919. Trois enfants, pas d'avortements. — Ni sucre, ni albumine dans les urines.

Le 21 mai : injection intra-veineuse de 0 gr. 025 de thiosulfate d'or et de sodium, fraîchement dissous dans de l'eau bi-distillée : aucune réaction. Le 25 mai : 0 gr. 05. Le 27 mai : érythème généralisé avec prurit intense; céphalée, courbatures : 38° 3.

Le 31 mai : 39° 5-40° ; Régression de l'érythème, mais aggravation de l'état général. — Le 2 juin, hémorragie utérine et épistaxis modérées. Le sang, pris à l'oreille, est laqué; 4.000 leucocytes. Hémolyse évidente. Baisse progressive de l'ouïe; surdité bilatérale le 3 juin. Abolition des réflexes rotuliens. Teinte jaune des téguments. Urines : albumine, pigments et sels biliaires, quelques cylindres granuleux. Le 4 : métorragie sévère. Le 6 : délire. Transfusion. Persistance de l'ictère. Foie et rate non palpables. Distension abdominale considérable. Le 8 : stupeur, douleurs abdominales. L'ictère s'accroît. Hémoglobine : 60 %; hématies : 2.700.000; leucocytes : 5.600. Transfusion de 500 cc.

Hémoculture négative. Lésions purpuriques sur la joue droite et l'avant-bras droit. Pas de modifications apparentes de volume du foie et de la rate. On pense à une atrophie aiguë du foie par intoxication aurique.

Le 9 juin : prostration, pouls rapide et faible, 38° 3. Cheyne-Stokes. Mort par collapsus cardiaque.

Pas d'autopsie.

Observation XXIV

(O. S. ORMSBY et K. FROST, *Arch. of Dermat. and Syph.*, 1931)

Purpura hémorragique mortel.

Femme, 36 ans, lupus érythémateux datant de 7 mois. Le 12 mars 1928 : 0 gr. 025 de thiosulfate d'or et de sodium; le 16 mars : 0,025. Le 23, 40° et éruption scarlatiniforme. Le 28 : éruption limitée aux bras, diarrhée diminuée. Injections quotidiennes d'hyposulfite de soude. Le 1^{er} avril, commencent des hématuries et des hémorragies sous-cutanées à l'endroit des injections. Transfusion le 3. Mort le 5.

Autopsie. Sang dans le côlon, pas d'ulcérations. — Foie un peu gros : légère stéatose. — Rate grosse : infarctus du pôle supérieur. — Sang dans les bassinets et uretères. — Moelle osseuse (fémur) : rouge vif, gélatineux : hyperplasie cellulaire intense.

Observation XXV.

(H. FOX et W. WHITEHEAD, *Arch. of Dermat. and Syphil.*, 1931)

Purpura hémorragique.

Femme, 25 ans, mariée. Lupus érythémateux depuis 9 ans. Amaigrissement, mais bonne santé apparente. En 12 jours, 3 injections

de thiosulfate d'or et de sodium : 0 gr. 025, 0 gr. 05 et 0 gr. 05. Dermatite exfoliatrice après la dernière. Etat grave : 40°5. Purpura, hémoptysie, coma. Guérison en un mois : œil droit amblyope avec strabisme externe. Pas d'examen de fond d'œil.

Observation XXVI

(FOURCADE, *thèse Montpellier*, 1931)

Purpura hémorragique mortel.

Marie C..., 22 ans, célibataire. Tuberculose fibro-caséeuse peu évolutive.

Début en juillet 1929 : asthénie, amaigrissement, fièvre vespérale. En août, hémoptysie, toux, expectoration muco-purulente. Entre en septembre au sanatorium : teint pâle, varicosités des pommettes, 37°1-38°. Dyspnée. Crachats bacillifères le matin.

Antécédents. — Mère morte tuberculeuse à 31 ans. Frère : péritonite bacillaire. — Rougeole dans l'enfance.

Râles humides au sommet gauche, simple voile à la radiographie. — Amélioration après un mois de repos.

En avril 1930, aggravation. On institue un traitement aurique : allochrysine intra-musculaire, à doses faibles : 0 gr. 05, 0 gr. 10 puis 0 gr. 15 : amélioration nette. La malade sort et vient tous les 8 jours recevoir une piqûre d'allochrysine. C'est à la suite d'une injection de 0 gr. 15 (1 gr. 85 au total) que surviennent les accidents. Traitée en ville, on ne peut pratiquer d'examen hématologiques. Le médecin traitant apprend que, depuis 3 semaines, la malade avait remarqué sur ses cuisses et ses bras l'apparition de grandes ecchymoses dont elle n'informa personne. Le lendemain de la dernière piqûre, les taches ecchymotiques, qui avaient atténué leur coloration, foncissent à nouveau, passent au violet foncé et augmentent de diamètre et de nombre.

Hémoptysie abondante, oligurie, œdème des jambes. Apparition de gingivorragies abondantes et de métrorragies. — Asthénie progressive, température subfébrile, état saburral des voies digestives. Etat semi-comateux, persistance des hémorragies. La mort survient après quelques troubles nerveux peu accentués, la malade étant couverte d'ecchymoses et de pétéchies, en état d'anurie complète.

Observation XXVII.

(BURNIER, *in thèse JAUNEAU, Paris*, 1931)

Purpura hémorragique mortel.

Mme P..., 70 ans. Lupus érythémateux étendu du visage et du cuir chevelu avec alopécie, évoluant avec poussées depuis 25 ans et

ayant résisté aux divers traitements (terres rares, éparséus, tuberculine). Mise à la crisalbine, elle reçoit 0 gr. 10, 0 gr. 25 et 4 injections de 0 gr. 50, en 6 semaines, une par semaine. La dernière est faite le 10 décembre 1926, et huit jours après les lésions étaient complètement disparues. Vers le 4 mars, la malade présente un syndrome hémorragique et nous fait appeler : purpura généralisé avec hémorragies buccales, nasales et auriculaires. Tension artérielle sensiblement normale. Mise au chlorure de calcium et hémostyl. Le purpura commence à disparaître au bout de 3 semaines; à ce moment apparaît une hémiplégie gauche due vraisemblablement à une hémorragie cérébrale. Quatre jours après, la malade tombe dans le coma et meurt.

Observation XXVIII.

(BURNIER, in thèse JAUNEAU, Paris, 1931)

Purpura hémorragique mortel.

Mme M....., 36 ans. Lupus érythémateux fixe de la joue, du front et du cuir chevelu, datant de 3 ans. Reçoit une première série de dix injections de crisalbine de 0 gr. 10 à 0 gr. 50 en mai 1926, sans autres incidents qu'un peu de fièvre et d'amaigrissement. La cicatrisation des lésions est obtenue après la dixième injection. Mais, dix mois après : récurrence légère du front. Nouvelle série de vingt injections de 0 gr. 25 coupée par un repos d'un mois. Aucun incident, disparition de la récurrence.

Un mois après la fin du traitement, nous apprenons par son médecin que la malade est morte en quatre jours d'hémorragies multiples : purpura, hémorragies gingivales, épistaxis, hématoméses, hématuries et métrorragies.

Observation XXIX.

(BOIDIN et FAYOT, in thèse ROULIN, Paris, 1931)

Purpura hémorragique après crisalbine intra-pleurale.

Homme, 52 ans. Entre le 30 octobre 1929 pour pleurésie gauche séro-fibrineuse, à lymphocytose, 38°. — Antécédents : épistaxis en 1928, entérite de nature imprécise en 1917. — Injections intra-pleurales de 0 gr. 05 de crisalbine les 9 et 15 novembre : aucune réaction. Le 20 novembre : 0 gr. 05 : liquide pleural hémorragique.

Le 21, épistaxis, qui s'atténue le 22, pour reprendre le 24. Le même jour, gingivorragies, hémorragie sous-conjonctivale droite,

hématurie et purpura généralisé. Température normale. T. A. : 17-10. Urines : 5.000 cc. — Chlorure de calcium, arrhémapectine, extrait hépatique.

Le 27, persistance du syndrome. Hématies : 3.110.000; leucocytes : 7.000; hémato blasts : 27.800; hémoglobine : 50 %. T. S. : 4 minutes 1/2. T. C. : 35 minutes. Caillot irrtractile. Neutrophiles : 74; mono : 22; lympho : 1; éosino : 1; forme de transition : 1, mono granuleux : 1.

Urobilinurie. — Même traitement. Le 1^{er} décembre : transfusion de 200 gr. Amélioration le 3 décembre. Le 5, selles noires. Le 9 : 1.090.000 hématies, 7.500 leucocytes; 30 % d'hémoglobine. T. C. : 25 minutes. Caillot irrtractile. Coagulation plasmatique. T. S. : plus de deux heures.

Le 10 décembre, épistaxis et gingivorragies. Le 11, transfusion de 250 gr. — Hématies : 1.122.000; leucocytes : 4.500; 30 % d'hémoglobine. T. S. : 17 minutes. T. C. : 4 minutes. Caillot irrtractile. Coagulation plasmatique. — Amélioration. Ponction pleurale négative le 4 janvier. — Polynévrite apparaît : troubles moteurs, sensitifs, réflexes et trophiques des membres inférieurs, gauche surtout.

Le 24 janvier : 4.140.000 hématies, 14.100 leucocytes; 50 % d'hémoglobine; polynéutro : 70; grands mono : 3,5; moyens mono : 16; lympho : 7,5; éosino : 1,5; formes de transition : 1,5.

Cachexie évolue cependant. Cure d'insuline de 10 unités par jour. Décès le 18 juillet 1930.

Observation XXX

(P. E. WEIL, *Paris-Médical*, 1931).

Purpura hémorragique.

Homme de 38 ans, modelleur. Entre le 27 mai 1931, pour syndrome hémorragique survenu il y a une dizaine de jours, à la suite de deux injections de crisalbine, faites pour tuberculose pulmonaire dans le service du Dr Ameuille.

Le 16 mai : injection de 0 gr. 10 intra-veineuse qui fut suivie de malaises, nausées, démangeaisons; pas d'éruption.

Le 19 : injection de 0 gr. 25 suivie immédiatement de malaises et nausées. Le 20, au réveil, épistaxis droite continue, que les médications internes ne peuvent arrêter. Quelques heures plus tard, apparaissent des taches purpuriques sur tout le corps, mais plus marquées aux membres inférieurs. En outre, le malade crache du sang, dû probablement au saignement des gencives. Deux jours plus tard, hématurie continue, foncée, accompagnée de caillots. Les selles sont noires, probablement par sang dégluti. C'est à ce moment que le Dr Ameuille nous confie le malade.

Etat actuel (27 mai). Un tampon imbibé d'hémostyl ne suffit pas à arrêter l'hémorragie. On trouve sur tout le corps des taches purpuriques de dates et de couleurs diverses. La plupart sont des pétéchie, mais il y a en outre de grandes ecchymoses. Une d'entre elles occupe toute la face antéro-externe du bras droit; il en existe une autre analogue, mais un peu moins grande, à la face postérieure du bras gauche. Dans la bouche, on trouve quelques suffusions hémorragiques, et en plus une bulle sanglante sur la langue : gingivorragies.

A l'examen, peu de chose : pas de grosse rate, pas de gros foie. Cœur régulier, normal. — Aux poumons, les deux sommets sont submat avec quelques râles sous-crépitaux en avant. La radioscopie montre des lésions discrètes bilatérales prédominant au sommet. — Pas de signes nerveux anormaux.

Hématies : 4.920.000; hémoglobine : 70 %; valeur globulaire : 0,7; leucocytes : 14.400; polynucléaires : 73; éosinophiles : 2; basophiles : 3; lymphocytes : 1; moyens mononucléaires : 14; grands mononucléaires : 1; myélocytes : 3; métamyélocytes : 3.

Hématoblastes : 50.000.

Coagulation : s'opère sans sédimentation en 14 minutes, et sans rétraction du caillot. Le temps de saignement est de 17 à 25 minutes. Le signe du lacet est extrêmement intense.

Une cuti-réaction faite avec une solution de crisalbine à 5 % et une intradermo-réaction avec une goutte de cette solution restent négatives. Le sérum du malade ne se trouble pas quand on y ajoute de la solution de crisalbine. — Une transfusion de 275 cc. de sang est pratiquée, qui arrête l'hématurie et fait cesser les hémorragies. Mais 24 heures après l'intradermo-réaction, l'épistaxis reprend pendant quelques heures.

Le 11 juin : l'éruption purpurique a pâli et aucune nouvelle tache n'a paru. Les grandes ecchymoses brachiales s'estompent. Légère desquamation de la face et perte des cheveux.

12 juin : Hématies : 4.400.000; hémoglobine : 70 %; V.G. : 0,79; leucocytes : 6.800; polynucléaires : 80; éosinophiles : 2; basophiles : 1; moyens mononucléaires : 9; grands mononucléaires : 3; myélocytes : 2; métamyélocytes : 3. — Hématoblastes : 40.000.

23 juin : on prescrit quelques injections de cacodylate de soude à 0 gr. 05 pour remonter le malade. La deuxième piqûre est suivie d'un placard érythémateux large comme la main, prurigineux et inflammatoire. Les injections sont supprimées.

27 juin : Nouvelles cuti et intradermo-réactions à la crisalbine à 1 % : négatives.

Temps de coagulation : 13 minutes. Pas de sédimentation. Rétraction un peu faible du caillot qui s'émiette légèrement. Sérum normal. Temps de saignement : 4 à 6 minutes. Signe du lacet faiblement positif.

Le lendemain de l'intradermo-réaction, le malade est repris d'une épistaxis pendant 15 minutes, alors qu'il n'y avait pas eu depuis longtemps d'hémorragies.

Antécédents personnels : En mai 1918, rhume des foins qui reprend chaque année, mais qui va en s'atténuant. A la fin de 1918, première crise d'asthme avec dyspnée nocturne, crachats perlés. Ces crises sont fréquentes et intenses. La dernière date du jour d'entrée dans le service et dura 2 heures. Elles sont, en général, calmées par les injections d'adrénaline. Ces crises sont spontanées, mais parfois déclanchées par la prise d'un comprimé d'aspirine.

Le malade a présenté de nombreuses poussées d'urticaire, de cause inconnue. Il a subi une cure de désintoxication sous la direction du Dr Vallery-Radot (injections sous-cutanées de peptone), sans résultat.

En 1929, touse, crache et maigrit de 20 kg. avec fatigue et anorexie. Le Dr Rist diagnostique une tuberculose pulmonaire et conseille un pneumothorax bilatéral que le malade refuse. Il se fait traiter en ville et reçoit d'abord 12 piqûres intra-musculaires d'allochrysine, à raison de 2 par semaine, puis 50 injections intra-veineuses de chrysodale à raison de 2 par semaine, du 16 novembre 1930 au 11 mai 1931. Cette double cure est bien supportée. Le malade cesse de travailler, se repose et vient alors consulter le Dr Ameuille, qui conseille les injections de crisalbine qui déclenchent la crise hémorragique.

Aucun antécédent hémorragique à relever chez cet homme. Par contre, les antécédents héréditaires montrent chez la mère et chez sa sœur une tendance hémorragique très nette : métrorragies très violentes, épistaxis, gingivorragies. La sœur est morte à 23 ans de tuberculose pulmonaire. Les tendances hémorragiques de la mère ont cessé à la ménopause.

Observation XXXI

(DENECHAU et BIGOT, *Arch. Méd. d'Angers*, 1931).

Purpura hémorragique.

Jeune fille, 30 ans. Tuberculose pulmonaire gauche subaiguë.

Crisalbine. Après la 6^e injection de 0 gr. 05, douleur à la mastication : muqueuses buccale et linguale rouges, enduit crémeux, petites ulcérations. Ganglions. 39°. Arrêt du traitement. Le lendemain, épistaxis. Phlyctènes hémorragiques buccales et linguales. Pétéchies et ecchymoses disséminées sur le corps, procédant par poussées. Les règles, jusque-là absentes, réapparaissent très abondantes. Une selle avec caillots de sang. Anémie rapide : bourdonnements d'oreilles, tendance lipothymique, pouls petit, extrémités froides. Echec du traitement local naso-bucco-pharyngé, des injections de sérum hématopoïétique, du traitement par le choc (peptone), des extraits de foie, du chlorure de calcium, etc... Apparition

d'une hématurie. Etat inquiétant. Transfusion de 500 cc., à deux reprises : diminution des hémorragies, épistaxis et gingivorragies persistent. Pétéchies et ecchymoses se raréfient. Fin des hémorragies après 15 jours. Les épistaxis se sont renouvelées depuis.

Hépatomégalie : 18 cm. sur la ligne mamelonnaire, avant même les accidents. Etat pulmonaire non modifié par ces accidents : évolution fatale cinq mois plus tard.

Observation XXXII

(DUVERGER, *Gaz. Méd. de Nantes*, 1932).

Chrysothérapie; purpura hémorragique.

Mlle X... entre le 24 décembre 1931 pour métrorragies graves. Antécédents : broncho-pneumonie en 1924. En mars 1931, grippe avec toux et fièvre, qui s'aggrave en avril; la radiographie montre alors une petite cavité du sommet du poumon gauche. Présence de B. K. dans l'expectoration. Un pneumothorax conseillé n'est pas pratiqué. Repos et aurothérapie sont alors prescrits. Le 1^{er} juin : 0 gr. 05 d'allochrysine, 0 gr. 10 la semaine suivante. Ensuite jusqu'au 6 décembre on fait : 0 gr. 20 par semaine. La toux et l'expectoration diminuent. La température tombe à 37°, le poids passe de 44 kg. à 48 kg. — Le 7 décembre, la malade se plaint de douleurs rhumatoïdes dans les jambes et l'épaule droite; puis les jours suivants : courbatures et céphalée. Fièvre à 38° environ. — Puis apparaissent par poussées, aux bras, sur l'abdomen et aux membres inférieurs des taches et des placards purpuriques. En même temps survenaient des épistaxis abondantes, des gingivorragies et des métrorragies. Ni melena, ni hématuries. — On interrompt l'allochrysine et on prescrit anthema, hémostyl et chlorure de calcium. Epistaxis et gingivorragies cessent. Mais les 16 et 17 décembre, nouvelles taches purpuriques, et malgré l'anthéma et l'ergotine (en injections), les métrorragies continuent, entraînant bientôt une anémie intense. — A son arrivée à l'hôpital le 24 décembre, l'interne ne juge pas une transfusion indispensable et fait de l'anthéma. Le 25, on voit la malade : palpitations, dyspnée d'effort, éblouissements, battements des tempes et douleurs à type de piqûres et de crampes dans les mollets. Non amaigrie, mais pâleur anémique, décoloration des muqueuses conjonctivales et gingivales. Aux membres inférieurs : placards bleuâtres, deux de la dimension d'une pièce de 5 fr. à la face antéro-interne de la cuisse droite, un autre moins étendu à la face antérieure de la cuisse gauche. Un placard plus effacé siège au flanc droit et un autre de la taille d'une pièce de 1 fr. à la face dorsale de la main droite. Les taches des bras et de l'abdomen constatées les jours précédents ont disparu : fièvre : 38°, pouls : 102,

Tension artérielle : 12-8 (Vaquez). — Cœur normal. Rate palpable sur trois travers de doigts sur la ligne axillaire. — Pas d'adénopathies marquées. — Foie un peu gros : bord inférieur à un travers de doigt des fausses côtes. Denture défectueuse, mais pas de stomatite. — Corps et col utérin de volume et de consistance normaux.

Poumon : submatité du sommet gauche avec obscurité sans râles. — Réflexes normaux. Ni sucre, ni albumine dans l'urine.

Temps de saignement : 3 minutes et demie.

Temps de coagulation : 8 minutes et demie.

Signe du lacet négatif. Caillot irrétractile.

Hématies : 1.660.000; lymphocytes : 24 %, polyneutrophiles : 68 %; éosinophiles : 8 %.

Traitement effectué : 2 injections d'anthéma les 24 et 25 décembre; 4 injections d'hémostyl les 25, 26, 27 et 28 décembre; une ampoule d'hémostyl *per os* jusqu'au 1^{er} janvier; ampoule de pancrinol *per os* depuis le 2 janvier.

Les métrorragies ont cessé le 30 décembre.

Le 2 janvier, nouvelle tache purpurique du diamètre d'une pièce de 1 fr. sur la face antérieure du coude gauche.

Le 4 janvier : accidents sériques : placards érythémateux au genou droit et à la partie inférieure de la cuisse gauche.

Examen de sang du 12 janvier : 3.400.000 hématies.

Examen du 21 janvier : lymphocytes : 18 %; monocytes : 6 %; neutrophiles : 74 %; éosinophiles : 2 %.

Observation XXXIII

(NICOLAS, LEBEUF et CHARPY, *Soc. fr. de dermat. et syph.*, 1932)

Purpura aurique.

N..., Italienne, 70 ans. — Un frère et une sœur morts de tuberculose pulmonaire. — A l'âge de soixante-huit ans, apparaît chez la malade un psoriasis arthropathique : psoriasis généralisé avec lésions unguéales et rhumatisme déformant des mains. Ce psoriasis est traité par vingt-six injections de psiothanal qui blanchissent l'éruption. — Récidive quatre mois après : psoriasis généralisé.

Deuxième séjour à la Clinique de l'Antiquaille, le 30 septembre 1931. On essaye la crisalbine : une injection hebdomadaire aux doses suivantes : 0 gr. 05 $\times$ 2, 0 gr. 10 $\times$ 2, 0 gr. 15 $\times$ 2, 0 gr. 20 $\times$ 2, 0 gr. 25 $\times$ 6, soit en tout 2 gr. 50.

Quelques jours après la dernière injection, on voit apparaître un purpura formé de petites pétéchies très confluentes et prédominant aux jambes. En même temps : épistaxis de moyenne abondance

qui durent une semaine. Pas d'autres hémorragies. — Urines : ni sang, ni albumine.

En une quinzaine de jours, sous la simple influence de la suppression de la chrysothérapie, le purpura rétrocede spontanément. Le psoriasis a été amélioré, non guéri.

Observation XXXIV

(LAIGNEL-LAVASTINE et REYT, *Le Sang*, 1932).

Purpura hémorragique.

Jeune fille de 18 an. Entre le 22 janvier 1932 à la Pitié, pour métrorragies abondantes et rebelles. Pleurésie, probablement tuberculeuse, en été 1931. Puis la malade, fatiguée, est traitée par du solucamphre et de l'allochrysine. La première piqûre d'allochrysine a lieu le 6 décembre : 0 gr. 20. Le 1^{er} janvier 1932, alors que 5 piqûres ont été faites, apparaît un purpura généralisé : ecchymoses aux coudes, aux genoux, aux fesses, aux points d'injections. Epistaxis gauche. Gingivorragies. Quelques métrorragies; douleurs sciatiques droites. Le purpura disparaît le 8 ou 10 janvier, mais les métrorragies augmentent.

Le 22 janvier. Anémie intense, tendance syncopale, nausées; pertes de caillots noirs. Les règles avaient été normales le 3 décembre et le 7 janvier. Examen génital négatif. Plus de purpura. Signe du lacet négatif. Temps de saignement : 2 minutes. Grosse rate. Pouls 120. T. A. : 12-3 (Vaquez). On fait une transfusion de 150 cc. Les métrorragies cessent le lendemain soir peu à peu.

Examen de sang (23 janvier) : hémoglobine : 45 %; hématies : 2.020.000; leucocytes : 4.000; plaquettes sanguines : 300.000; neutrophiles : 70; lymphocytes : 16; monocytes : 2; éosinophiles : 0. Temps de saignement : 2 minutes. Temps de coagulation : 6 minutes. Rétraction du caillot normale. On fait du Pancrinol et du chlorure de calcium. Amélioration médiocre.

Le 15 février : hémoglobine : 45 %; hématies : 2.660.000; leucocytes : 5.000; neutrophiles : 81; monocytes : 11; myélocytes : 6; hématies nucléées : 1. Temps de saignement : 3 minutes et demie. L'extrait de foie *per os* semble bien agir.

Le 22 février : hémoglobine : 75 %; hématies : 3.350.000; leucocytes : 4.500; neutrophiles : 62; lymphocytes : 20; grands mononucléaires : 14; myélocytes : 1; éosinophiles : 3. Temps de saignement : 3 minutes.

Le 28 février, règles normales, mais douloureuses.

Observation XXXV

(P. VIGNE, *Soc. fr. de dermat. et syphil.*, 1932).

Purpura hémorragique mortel après chrysothérapie.

Femme de 29 ans ayant sur les joues et le nez trois placards de lupus érythémateux. Traitée par la neige carbonique au début, puis par la chrysothérapie après un examen général ne montrant rien de particulier : injections intra-veineuses de crisalbine deux fois par semaine aux doses progressives suivantes : 0 gr. 05, 0 gr. 10, 0 gr. 10, 0 gr. 20, 0 gr. 20, 0 gr. 20. Les premières injections sont bien tolérées ; ni albumine, ni malaises. Le 3 février, venant subir la septième injection (0 gr. 20), la malade présente une légère bouffissure des paupières inférieures. Elle a eu une légère fièvre dans la nuit du 2 au 3, des malaises et de la diarrhée dans la matinée. Ni albumine, ni sucre dans les urines. Face légèrement œdématiée, les lésions de lupus érythémateux sont rouges et chaudes et on note quelques pétéchies sur la face, le cou et les mains. Nous reportons la malade à la semaine suivante en conseillant un régime léger, Vittel et théobromine.

Le 6 février, la mère apprend que sa fille ne peut venir car elle est fatiguée et a la figure enflée. Le 9, nous sommes appelés et constatons un placard rouge sombre, purpurique sur la face, autour du nez, jusqu'aux oreilles ; d'autres taches sur la poitrine, le dos, la face dorsale des mains, des cuisses, des jambes et des pieds. Etat général non touché : 38° le soir, pouls bon, langue humide, urines abondantes et légèrement albumineuses.

Le 10 : le purpura envahit le front et les oreilles avec des phlyctènes par places, se rompant facilement et laissant des ulcérations se recouvrant de croûtes dont sourd une sérosité purulente. Les taches de la poitrine deviennent confluentes et des phlyctènes y apparaissent. Sur le dos des mains et des pieds se forment de vastes ulcérations suintantes.

On prescrit de l'extrait hépatique sous-cutané, du chlorure de calcium *per os*, de l'hyposulfite de soude, un goutte à goutte rectal glucosé. L'état s'aggrave ; fièvre et pouls augmentent, les urines diminuent. La langue se dessèche. Les gencives saignent et apparaissent des pertes vaginales rouge brunâtre. Coma et mort le 13 février. — Pas d'examen de sang pratiqué.

Observation XXXVI

P.-E. WEIL et BOUSSER, *Le Sang*, 1932).

Grand purpura hémorragique.

Mme Fré..., 50 ans, sans profession, est atteinte depuis plusieurs années de rhumatisme chronique déformant. Plusieurs saisons à

Dax, une cure de thorium X n'améliorent pas son état. On décide de la traiter par les sels d'or.

Première série sans ennuis : 6 injections de 0 gr. 20 d'allochrysine intra-musculaire. Puis on fait deux injections de crisalbine de 0 gr. 10 et de 0 gr. 20. Le lendemain de la dernière injection, 31 janvier 1932, apparition d'un purpura généralisé. L'un de nous voit, en consultation, la malade pour la première fois, le 4 février 1932. Malade très pâle, teint jaunâtre. Nombreuses pétéchies sur le tronc et les membres; ecchymoses de la largeur d'une pièce de 2 fr. à 5 fr. sur les membres inférieurs. Lèvres et gencives saignent de manière continue. Métorrhagie continue et abondante. Ni épistaxis, ni hémorragie digestive. Sang dans les urines, probablement d'origine utérine. Pas de fièvre. Foie et rate non hypertrophiés.

Varicosités importantes des membres inférieurs, capillosités des pommettes.

Antécédents. — Pas d'antécédents hémorragiques importants. Règles normales, plutôt faibles, trois jours chaque mois. La malade est encore réglée. Il y a eu seulement une forte hémorragie, lors de deux accouchements. Pas d'hémorragies chirurgicales. Ni asthme, ni rhume des foins, ni urticaire. Deux sœurs ont une tendance hémorragique : règles très fortes et prolongées.

G. R. : 1.610.000; hémog. : 40 %; V. G. : 1,05; G. B. : 3.200. Polynutros : 53; lymphos : 6; moyens monos : 23; grands monos : 12; métamyélos : 2; myélos : 4. Temps de saignement : 2 minutes et demie. Coagulation : 15 minutes, avec grosse sédimentation; pas de rétraction du caillot. Signe du lacet positif.

Une transfusion du sang de 300 cc. est pratiquée. Le lendemain, pas d'hémorragie.

Le 6 février, nouvelle hémorragie utérine. Nouvelle transfusion de 300 cc.

Le 8 février, les hémorragies continuent. Nouvelle transfusion de 300 cc.

La malade est perdue de vue à cette date.

Observation XXXVII

(SIDI, *thèse Paris*, 1932).

Purpura au novar et or.

Une jeune fille de 23 ans contracte la syphilis en juin 1924. Elle est soumise à un traitement au novarsénobenzol, aux doses usuelles, et dès la quatrième piqûre de 0 gr. 45, apparaissent chez elle des hémorragies multiples, utérines, nasales, ainsi qu'un purpura fugace. La médication arsénobenzolique est interrompue et la malade est ultérieurement soignée au bismuth. Le Wassermann devient négatif

dans les délais normaux. Le traitement est continué de façon systématique pendant quatre ans. La malade n'a plus présenté aucun accident. Lorsque nous la voyons tout récemment pour un purpura généralisé, s'accompagnant d'hémorragies viscérales discrètes, le temps de saignement est augmenté, mais les autres signes traduisant la fragilité capillaire sont très discrets; le signe du lacet ne peut être provoqué, les hémotoblastes sont légèrement diminués. Mais, fait intéressant, la malade, pour des douleurs articulaires, discrètes d'ailleurs, vient de recevoir une injection de crisalbine à 0 gr. 10, répétée trois fois à deux jours d'intervalle. Cinq jours après, apparaissent les accidents purpuriques. La médication a été immédiatement interrompue et, après une légère exaspération des accidents, tout rentra dans l'ordre en moins de deux semaines.

Observation XXXVIII

(FERRER ET ROVIRA, *Tuberculosis*, 1932).

Purpura hémorragique mortel.

Jeune fille atteinte de tuberculose pulmonaire chronique à prédominance fibreuse, traitée par des injections intra-veineuses de sanocrysine. La dose totale, pendant six mois, fut de 2 gr. 35 par doses successives et progressives de 0 gr. 05 à 0 gr. 20. A la suite d'une injection de 0 gr. 20, apparut un purpura hémorragique avec ecchymoses, pétéchies et métrorragies qui entraîna la mort en quelques semaines.

Observation XXXIX

(HINAULT et BRAILLON, *Rev. de la Tub.*, 1933).

Purpura hémorragique.

Mlle A. G..., 18 ans. Tuberculose ulcéreuse du poumon gauche. Pneumothorax impossible.

Le 14 novembre 1932 : 0 gr. 25 de crisalbine. Le 16 novembre : 0 gr. 50. Une adénite axillaire gauche le lendemain. Le 18, érythème léger pendant vingt-quatre heures. Signes du lacet très fortement positif. Le 7 décembre : 0 gr. 50 de crisalbine.

Le lendemain : 38°. Signe du lacet très fortement positif. Reçoit jusqu'au 28 décembre 6 injections de 0 gr. 50.

Le 29 décembre : stomatite légère. Le 4 janvier : douleurs articulaires et musculaires intenses. Taches purpuriques à la face interne des joues, épistaxis légères pendant une semaine. Apparition d'un

grand placard purpurique sur la face antérieure de l'hémothorax gauche à la suite d'application de teinture d'iode.

Temps de coagulation : 9 minutes; temps de saignement : 3 à 8 minutes; signe du lacet fortement positif; globules rouges : 4.370.000; globules blancs : 12.400; polynucléaires neutrophiles : 65; polynucléaires éosinophiles : 4; polynucléaires basophiles : 2; monocytes : 16; formes de transition : 4; lymphocytes : 5; plaquettes peu nombreuses, isolées.

Observation XL

(BRODIEZ, HINAULT et BRAILLON, *Rev. de la Tub.*, 1933).

Purpura hémorragique.

Mme M..., 29 ans. Phrénicectomie gauche, en juin 1932, pour tuberculose largement excavée du sommet. Chrysothérapie : 0 gr. 05 (sanocrysine) le 11 septembre 1932; 0 gr. 10 (sanocrysine) le 14 septembre.

Fièvre; purpura hémorragique au bout de trois jours; gingivorragies; épistaxis; deux jours après, hématurie abondante pendant deux jours; guérison du syndrome purpurique après quatre jours.

Le lendemain de l'apparition du purpura, temps de saignement : 12 minutes et demie; temps de coagulation : 15 minutes; le sixième jour, temps de saignement : 2 minutes et demie; temps de coagulation normal.

Observation XLI

(HINAULT et BRAILLON, *Rev. de la Tub.*, 1933).

Purpura hémorragique.

Mme C..., 25 ans. Tuberculose pulmonaire ulcéreuse bi-latérale. — Du 24 avril au 11 mai 1932 : 2 gr. 10 de crisalbine en 6 piqûres. — Le 12 mai : nombreuses pétéchies sur les membres avec prurit transitoire. — Du 22 au 24 : épistaxis très prolongées. — Du 25 au 27 : gingivorragies; augmentation de l'éruption purpurique. — Le 27 mai : 4.740.000 hématies; 12.700 leucocytes; 69,5 polyneutro; 13,5 éosino; 1,5 baso; 9 mono; 5 f. de transition; 1,5 lympho; disparition des plaquettes; signe du lacet fortement positif. T. C. : 25 minutes. T. S. : 15 minutes.

Le 3 juin : 4.000.000 hématies; 16.000 leucocytes; 72 polyneutro; 4 éosino; 1 baso; 12 mono; 9 formes de transition; 2 lympho; très rares plaquettes; signe du lacet fortement positif. T. S. : 10 minutes;

T. C. : 10 minutes. — Le 29 juin : T. S. : 2 m. 30 s. et T. C. : 8 minutes. La malade sort très améliorée.

Antécédents : travail constant dans une pièce mal aérée où elle manipule du benzol de mai 1926 à septembre 1931, sans avoir jamais présenté de signes d'intoxication, ni d'hémorragies.

Observation XLII

(HINAULT et BRAILLON, *Rev. de la Tub.*, 1933).

Purpura hémorragique.

Mme C..., 28 ans, mulâtresse. Pneumonie tuberculeuse. Etat grave : 40°. Du 30 juillet au 11 août : 1 gr. 10 de crisalbine en 4 piqûres. Le 12 août : stomatite; le 20 : épistaxis qui dure deux jours; ecchymoses sur le voile du palais; le 24 : taches purpuriques sur tout le corps, en particulier sur les membres inférieurs; guérison complète du purpura, le 1^{er} septembre. La tuberculose continue à évoluer et la malade meurt le 14 septembre, sans nouvelles hémorragies. — Autopsie : dégénérescence graisseuse du foie sans hépatite. Quelques taches ecchymotiques à la surface du foie. — Le 26 août, l'examen du sang avait donné : 2.900.000 hématies; 6.500 leucocytes; 73 polynéutro; 1 baso; 8 mono; 3 formes de transition; 15 lympho. Rares plaquettes, isolées.

Observation XLIII

(KUDELSKI, HINAULT et BRAILLON, *Rev. de la Tub.*, 1933).

Purpura hémorragique.

M. M..., 45 ans. Chez un asthmatique depuis l'enfance, évolue à partir de 1922 une tuberculose ulcéreuse du poumon gauche; pneumothorax impossible. Phrénicectomie; aurothérapie : solganal B en suspension huileuse : 9 gr. 90 d'octobre 1931 à février 1932; crises d'asthme fréquentes; en fin de série, ecchymoses sur les jambes.

Du 20 mai au 30 juin : nouvelle série de 4 gr. 50 de solganal. Suppuration locale au point de piqûre de la dernière injection; l'incision de l'abcès, le 2 juillet, provoque une hémorragie d'un demi-litre; taches ecchymotiques sur les membres.

Le 16 juillet : nombreuses pétéchies et larges ecchymoses sur les jambes et le corps; petites taches à la face interne des joues; saignement des gencives; crises d'asthme quotidiennes.

4.670.000 hématies; 6.500 leucocytes; polynucléaires neutrophiles : 72 ; éosinophiles : 3 ; monocytes : 15; formes de transition : 5; lymphocytes : 5; plaquettes : 0; signe du lacet positif. Temps de

saignement supérieur à 20 minutes; temps de coagulation : 10 minutes; ecchymoses et hémorragies buccales persistent jusqu'à la fin de juillet.

Le 3 septembre : 5.200.000 hématies; 10.400 leucocytes; polynucléaires neutrophiles : 81; éosinophiles : 3; monocytes : 8; formes de transition : 6; lymphocytes : 1; globulins paraissent en nombre normal; signe du lacet fortement positif; temps de saignement : 4 minutes et demie; temps de coagulation : 9 minutes.

Le 12 novembre : signe du lacet positif; temps de saignement : 3 minutes et demie; les autres examens sont normaux. Depuis lors, le malade n'a pas paru bénéficier d'une cure en station climatique et les lésions pulmonaires se sont aggravées.

Observation XLIV

(HINAULT et BRAILLON, *Rev. de la Tub.*, 1933).

Purpura hémorragique.

M. L..., 20 ans. Tuberculose pulmonaire ulcéreuse étendue aux deux poumons. Du 2 au 22 septembre 1932, reçoit 7 injections de 0 gr. 50 de crisalbine.

Le 22 au matin : melœna qui n'est signalé ni à l'infirmière, ni au médecin; le malade reçoit le jour même une nouvelle injection de 0 gr. 50, immédiatement suivie d'hémorragies intestinales abondantes; hématomèse; taches purpuriques sur la face, la face interne des joues et sur tout le corps; signe du lacet fortement positif; temps de saignement : plus de 20 minutes; temps de coagulation : 8 minutes; le melœna persiste; épistaxis abondantes; injections de coagulène; première transfusion (groupe IV) arrêtée immédiatement, car le malade devient dyspnéique.

Le 28 : transfusion de 250 cc. (groupe II, même groupe que le malade) bien tolérée.

Le 30 : diarrhée profuse; le malade tombe dans le coma et meurt dans la soirée.

Autopsie : piqueté hémorragique de la muqueuse stomacale; deux petites ulcérations avec auréole hémorragique sur l'intestin grêle.

Des examens de sang pratiqués les 22, 26, 28 et 30 septembre ont donné des chiffres compris entre : hématies : 1.350.000 à 2.900.000; leucocytes : 4.000 à 18.000; polynucléaires neutrophiles : 65 à 82; éosinophiles : 0 à 1; basophiles : 0 à 1; monocytes : 2 à 10; formes de transition : 1 à 6; lymphocytes : 0 à 5; métamyélocytes neutrophiles : 0 à 16; myélocytes neutrophiles : 0 à 6; promyélocytes neutrophiles : 0 à 1.

Observation XLV

(RAIMBAULT, *Rev. de Stomatol.*, 1933).

Purpura hémorragique.

En décembre 1931, se présente à moi, un homme de 45 ans porteur de taches ecchymotiques sur la langue, la face interne des joues et la région sublinguale, de la taille d'un grain de mil à une pièce de 0 fr. 50. Aucune douleur. Par ailleurs, semis purpurique sur les membres inférieurs, tendance aux hémorragies : gingivales en se brossant les dents, coupures en se rasant. Ce malade avait reçu depuis 6 mois, 5 gr. 70 de thiosulfate aurosodique pour tuberculose pulmonaire excavée du sommet droit. Anémie légère, valeur globulaire subnormale, leucocytose légère sans modification de la formule leucocytaire. Temps de coagulation normal. Temps de saignement : 23 minutes. Arrêt du traitement. Disparition de certains éléments purpuriques, apparition de nouveaux. Tout rentre dans l'ordre en quinze jours.

Observation XLVI

(GOUGEROT et BLUM, *Soc. fr. de dermat. et syph.*, 1933).

Purpura hémorragique.

Femme, lupus érythémateux. A la dose totale de 0 gr. 90 de crisalbiné : stomatite aurique, toxique, érythémateuse, érosive et purpurique avec ébauche de lichen plan à la face interne de la joue droite, placard rouge foncé et œdème; à la face interne de la joue gauche, placard rouge vif, œdémateux, avec capillaires dilatés et rompus : piqueté purpurique. Disparition du lichen plan. Sur la peau, érythème, prurit, puis desquamation.

Quatre mois et demi après, on observe un syndrome hémogénique :

1^o Purpura pointillé des téguments; 2^o Gingivorragies, métrorragies; 3^o Tendance marquée aux hémorragies.

Examen hématologique à peu près normal, à part un temps de saignement de 32 minutes. Transfusion. Calcithérapie intra-veineuse et buccale. Le temps de saignement est ramené à 10 minutes.

Observation XLVII

(GRAVIER et GATE, *Soc. fr. de dermat. et syph.*, 1933).

Purpura hémorragique

P... Thomas, 40 ans. Tuberculose fibro-caséeuse bilatérale, peu évolutive. En juillet 1932, début d'une série de sels d'or : 3 gr. 55

en tout. Lésions buccales avec élimination de petits lambeaux de muqueuse. Arrêt du traitement. Le 12 octobre, hémorragie nasale. Le 18 octobre, hémorragie rectale de sang rouge. Le 5 novembre, taches purpuriques sur les téguments et la muqueuse buccale. Ces taches disparaissent, mais laissent la peau rugueuse et prurigineuse; pigmentation secondaire. — Actuellement, lichen plan et lésions cutanées mal définies.

Observation XLVIII

(AMELIO, *La Rif. Med.*, 1933).

Purpura aurique.

Antoine M..., 57 ans. — Pas d'antécédents familiaux hémorragiques. Aucune hérédité tuberculeuse ou syphilitique. Maladies éruptives, typhoïde, puis bronchite chronique depuis l'âge de 28 ans. — Il y a deux ans, on découvre chez le malade l'existence d'un diabète : régime et insuline. Il y a un an : fièvre, toux, hémoptysie : tuberculose pulmonaire. Alternatives de rémissions et de récidives. Le 18 avril 1932, on commence une cure chrysothérapique : 2 injections intra-veineuses de triphal séparées l'une de l'autre par un intervalle de 6 jours. Trois jours après la seconde, malaises et suffusions hémorragiques sous-cutanées sur divers points du corps. Le malade entre alors à la clinique le 10 mai : Individu de médiocre constitution, masses musculaires atrophiées, teint pâle. Sur la peau et particulièrement aux membres inférieurs à leur partie distale, et sur les fesses, nombreuses taches rouge foncé, ne disparaissant pas par la pression, de la taille d'une tête d'épingle à une lentille. Sur la fesse droite, deux grands placards érythémateux. †

Pouls : 90. Souffle systolique, fonctionnel. T. A. : 15-9-10,5. — Au sommet gauche, obscurité respiratoire, bruits adventices secs et humides, souffle bronchique. Rate grosse débordant le rebord costal. Foie normal. Système nerveux normal. Température : 36°4, 37°1. Signe du lacet rapidement et fortement positif. Urines normales. B. W. négatif. — B. de Koch dans les crachats, nombreuses fibres élastiques. — Examen de sang : 50 % d'hémoglobine; 3.000.000 hématies; 7.500 leucocytes; 52 polyneutro; 5 éosino; 4 baso; 28 lympho; 11 mono. Hématies nucléées et granulo-filamenteuses. Tendance à la microcytose. — Réaction de Van den Bergh positive (indirecte). — Résistance globulaire : 0,30-0,65. Hématoblastes : 27.000. T. S. : 20 m. T. C. : 25 m. Rétraction du caillot très diminuée.

Le 15 mai, gingivorragies et diffusion des taches purpuriques. Le 18, forte hématurie qui augmente les jours suivants. Le 7 juin, amélioration. Plaquettes : 105.000. T. C. : 10 m. Caillot encore irrè-

tractile. — Chlorure de calcium intra-veineux, sérum gélatiné et autres coagulants. De plus, 40 unités d'insuline par jour. Le malade sort le 8 juin, apparemment guéri; mais le 20 juin, il meurt rapidement à la suite d'une forte hémoptysie.

Observation XLIX

MOULINIER, CHANIAL et AGNES, *Lyon Médical*, 1933).

Purpura hémorragique mortel.

G., 36 ans, employé à l'O. T. L., entre le 19 décembre 1932. — Tuberculose pulmonaire fibro-caséuse banale, bilatérale; grosse caverne à droite. Evolution torpide, apyrétique; bon état général. Pleurésie droite en 1930. Hémoptysie récente. Dans le passé, aucun accident du type hémoclasique. Ethylisme datant de cinq à six ans : troubles dyspeptiques, anorexie.

Chrysothérapie instituée le 29 décembre 1932 : crisalbine 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25 sans dépasser cette dernière dose, injections hebdomadaires progressives. Amélioration légère. Total : 2 gr. 50.

Le 27 mars 1933, le malade subit une circoncision : aucune tendance hémorragique spéciale à ce moment.

La chrysothérapie, suspendue le 16 mars, est reprise le 13 avril, à la dose de 0 gr. 25 d'emblée. Le malade part en permission le lendemain et revient le 17 avril, présentant un purpura en pleine évolution, généralisé à tout le tégument, plus confluent peut-être au niveau des membres inférieurs. Epistaxis sévère, difficilement arrêté par un tamponnement. Le 14 avril, le malade avait saigné en se rasant et avait déjà quelques petites taches hémorragiques sur le visage. Fatigue, lassitude progressive. Généralisation de l'éruption. L'épistaxis dure depuis le 15.

Les jours suivants, température normale, hémorragies nasales, buccales, avec phlyctènes sanglantes sur les gencives et la langue; petite bulle hémorragique au niveau du méat urinaire.

Le 20 avril, plus d'épistaxis, mais hématurie considérable. 38°. Deux hématomes au niveau de l'aisselle droite. Foie gros. Rate normale. — Sérum gélatiné, chlorure de calcium, hépatol.

Le 22 avril, temps de saignement : 31 minutes; temps de coagulation : 12 minutes.

Le 24 avril, hématurie persiste, ecchymoses aux points d'injections, melœna. Etat grave; pas d'ictère, mais pâleur, prostration pouls rapide. Transfusion de 130 cc. à la seringue citratée : aucune, action apparente. Injections de sérum physiologique et sérum glucosé en goutte à goutte rectal.

Le 25 avril : plus d'hématurie, mais melœna et vomissements de sang noir. Coma, sans signes cliniques d'hémorragie méningée. Mort le 27 avril.

Autopsie. — Lésions pulmonaires banales.

Suffusions hémorragiques sur la plèvre, le péritoine, le péricarde.

Foie et rate d'aspect normal. — Petite hémorragie sous-capsulaire du rein droit. — Purpura de la muqueuse gastrique, du tiers inférieur du grêle et du cæcum. Pas d'ulcérations.

Histo-pathologie. — Hépatite parenchymateuse dégénérative, en îlots, au voisinage des veines sus-hépatiques; travées de Remak disloquées en ces points. Noyaux pycnotiques, protoplasma vacuolaire. Pas de réaction interstitielle. Bref, lésions d'ictère grave. — Rein normal, sauf hémorragies sous-capsulaires.

Histo-chimie. — Méthode histo-spectrographique de Morel et Policard : présence de l'or dans le rein et la surrénale, non dans le foie, la rate et le poumon (région saine et paroi de caverne).

Observation L

(BOUCHER, *thèse Paris*, 1933).

Purpura hémorragique.

Pierre C..., 58 ans, charbonnier, entre le 23 avril 1933. En 1929, pleurésie droite et hémoptysie. Fin 1932, fatigue, anorexie, amaigrissement, toux, expectoration. Subit alors un traitement ambulatoire par la crisalbine, 2 injections par semaine. Reçoit 4 de 0 gr. 25 et 2 de 0 gr. 50. Pour ce total de 2 gr., présente une érythrodermie généralisée et une stomatite.

Le 23 avril, un mois après le début des accidents, il rentre à l'hôpital : conjonctivite, stomatite érythémateuse, purpura des membres inférieurs, escharres fessières et talonnières. 37 °. Tuberculose pulmonaire bilatérale. Le 25 avril : 3.500.000 hématies; 8.650 leucocytes; 68 polynucléaires; 10 moyens mono; 1 éosino; 4 baso; 10 lympho; 7 formes de transition.

Etat stationnaire jusque vers le 4 mai, où il présente une éruption bulleuse au niveau du dos, mais surtout des gingivorragies et des épistaxis assez abondantes. Le 6 mai : 3.292.000 hématies; 3.520 leucocytes; 86 polynucléaires; 12 mono; 2 lympho; 66.000 hémato blasts. Caillot irrtractile. T. C. : normal. T. S. : 18 minutes. — Le malade sort sur sa demande, le 8 mai, dans un état très gravé.

Observation LI

(DUMON, *thèse Marseille*, 1934).

Purpura hémorragique. Reprise évolutive. — Décès.

N° 539. — Ma... Yolande, 20 ans, dactylo. Infiltration du lobe supérieur droit avec caverne dans sa partie externe. Deux hémoptysies antérieures. Pneumothorax droit.

Le 17 octobre 1932, au soir, après une injection de 0,50 de thiosulfate d'or et de sodium (première injection), érythème prurigineux de la face antérieure du thorax et de l'abdomen à sa partie supérieure. Pas d'albuminurie.

Polyneutrophiles : 62; éosinophiles : 2; basophiles : 1; lymphocytes : 29; monocytes : 6.

Dès le 18 octobre, la réaction s'atténue et, le 19, disparaît.

Par erreur, le 21 octobre, une injection de 0,50 d'hyposulfite auro-sodique est pratiquée. Le lendemain survient une hémoptysie qui dure deux jours et nécessite des injections intra-veineuses répétées (une toutes les six heures) de 1/4 de lobe postérieur d'hypophyse.

Le 4 novembre, injection de 0,50 de thiosulfate. Le lendemain épistaxis de la narine droite durant deux heures.

Le 8 novembre, au matin, taches purpuriques sur les lèvres; deux taches sur la face antérieure au thorax.

Signe du lacet faiblement positif. — Temps de saignement : 8 minutes. Polyneutrophiles : 73; éosinophiles : 6; basophiles : 1; lymphocytes : 17; monocytes : 3.

Le 9 novembre, le purpura s'étend aux cuisses et à la face antérieure des jambes; malgré un traitement par 1 gr. d'extrait hépatique intra-musculaire par jour, cent gouttes d'adrénaline à 1°/00 *per os* et toniques généraux.

Le 11 novembre, épistaxis, hémorragies après piqûre. Transfusion de 250 cc. de sang citraté.

Le 13 novembre, température à 39°; dyspnée intense, foyer de râles à l'auscultation dans le poumon collabé.

Décès le 14 novembre. Autopsie impossible.

Observation LII

(A. NEEL, *La Normandie Médicale*, 1934).

Purpura hémorragique mortel.

Homme de 45 ans, britannique, chauffeur de taxi. Vient, en janvier 1934, consulter pour amaigrissement important et grande fatigue. Tousse depuis plus d'un an. A l'examen, tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse, évolutive, bilatérale avec petites cavernes au sommet droit. Anorexie, amaigrissement. Fièvre hectique : 39° le matin, 37° le soir. La radiographie confirme le diagnostic.

Le sujet, encore très résistant et énergique, ayant des lésions plutôt congestives que destructives, est soumis à des injections intra-veineuses de crisalbine : son foie ne paraît pas touché; les urines examinées à diverses reprises ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni urobiline. — Antécédents éthyliques.

On fait 2 injections de 0 gr. 05, puis 2 de 0 gr. 10, à raison de 2 par semaine. Après la quatrième injection : 40°, respiration soufflante à droite et râles plus denses. On fait cependant encore une injection de 0 gr. 15, en y associant 0 gr. 25 de cryogénine par jour. Le lendemain, baisse de la température et grande amélioration de l'état général et local : euphorie, appétit, diminution de la toux et de l'expectoration.

L'amélioration continue pendant la quinzaine suivante : ni albuminurie, ni urobilinurie, 37-38°. Le 10 février, accidents brusques, au lendemain de la dixième piqûre (réalisant le total de 1 gr. 50 de produit). Appelé d'urgence, nous constatons une abondante hémorragie bucco-nasale : la bouche du malade est pleine de sang et, dans les sillons gingivo-jugaux, se trouvent deux caillots délavés par la salive, de teinte brunâtre. Léger suintement sanguin au niveau des narines. Pendant la nuit précédente, le malade a eu une importante diarrhée avec coliques et sensation de faiblesse : il s'agit d'une hémorragie intestinale très abondante, rouge foncé. Urines nettement sanglantes. En outre, sur les membres et le thorax, une vingtaine de petites taches purpuriques assez fines. Tache hémorragique au niveau de la dernière ponction veineuse. Hémostyl et extrait hépatique *per os*. Anthéma, injecté les troisième et quatrième jours de l'hémorragie, sans action. Foie et rate normaux. Bruits du cœur accélérés et faibles.

Le troisième jour : Temps de saignement : 5 minutes. Signe du lacet : positif. Leucocytes : 8.100. Absence de plaquettes.

Polyneutrophiles : 86,5; basophiles : 0; éosinophiles : 1; grands mononucléaires : 0; moyens mononucléaires : 7; lymphocytes : 1,5; myélocytes : 4. — Hématies nucléées et légère anisocytose.

Les phénomènes hémorragiques cessent au niveau de la bouche, mais le malade est saigné à blanc; néanmoins, il continue à émettre des selles sanglantes répétées.

Sérum glucosé, petite transfusion sanguine, tonicardiaques. — Mort le cinquième jour d'anémie et d'anoxémie.

Observation LIII.

(EDWARDS, thèse Montpellier, 1934)

Purpura hémorragique.

Mlle B..., 23 ans. Rentre au sanatorium le 19 septembre 1932, après un précédent séjour (1930-32) où elle avait eu 6 grammes de crisalbine sans accidents. — On commence l'allochrysine : une de 0 gr. 05, une de 0 gr. 10. Albuminurie; arrêt. — En décembre : traitement par gluconate de calcium. Le 10 janvier 1923 : crise de dyspnée laryngée. Le 11, pétéchies sur la poitrine et l'abdomen;

arthralgies; urines hématuriques. — T. C. : un peu augmenté. T. S. : augmenté. Le 13 : sang dans les selles, gingivorragies. Oligurie, hématurie. — Anthéma, sérum artificiel. — Température : 37°5-38°5. Tendance à la disparition au bout de 14 jours. — Le 9 février : recrudescence pétéchiale, jugulée par l'anthéma; disparaît en trois jours. — Malade affaiblie. Etat pulmonaire inchangé.

Observation LIV.

(EDWARDS, *thèse Montpellier*, 1934)

Purpura hémorragique.

Mme F..., 30 ans, rentre le 9 novembre 1933 : tuberculose ulcéro-caséuse droite. — Début de la crisalbine le 15 janvier 1934 : 0 gr. 05. Abscès dentaire. Le 20 : 0 gr. 05; le 24 : 0 gr. 10; le 29 janvier et le 2 février : 0 gr. 15. Soit 0 gr. 50 au total. — Le 3 février : gingivorragies. — Le 7 : épistaxis : cautérisation à l'acide chromique et tamponnement; persistance des gingivorragies; sang dans les selles. — T. S. : 8 minutes 30 secondes. — T. C. normal. — Anthéma. — Le 9 : pétéchie au niveau du manubrium, ecchymoses à l'annulaire gauche et aux points d'injection. Anthéma, chlorure de calcium, huile camphrée. — Le 26 : extraits hépatiques; injections intramusculaires de gluconate de chaux. — Le 15 février : aucune trace de l'accident. Etat pulmonaire inchangé.

Observation LV.

(KNUD SECHER, *Le Sang*, 1934)

Purpura hémorragique.

Malade n° 135, femme de 41 ans, traitée dans mon service du 16 juin au 7 novembre 1933 pour polyarthrite rheumatica. Début en novembre 1932 avec douleurs dans les genoux, puis dans les poignets, l'épaule droite, la cheville gauche, les jointures des doigts et des orteils. — Réaction de Pirquet fortement positive. — Sédimentation : 50-86. — Température subfébrile.

Avant le traitement : 4.850.000 hématies; 285.000 plaquettes. 7.920 leucocytes. 67 neutrophiles; 0 éosinophile; 17 lymphocytes, 16 mononucléaires (examen du 17 juin).

Le 22 juin : 0 gr. 25 de sanocrysine suivie de réaction focale avec douleurs. Température : 37°7 et 37°8.

Le 28 juin : 0 gr. 25 de sanocrysine. Température : 37° 8-38°1.

Le 30 juin : examen de sang : identique au précédent.

Le 2 juillet : apparition d'un exanthème ayant les caractères ordinaires.

Le 7 juillet : plaquettes sanguines : 277.000.

Le 14 juillet : Etat hémorragique avec pétéchies de la peau et des muqueuses. On prescrit un coagulant. Plaquettes sanguines : 0.

Le 15 juillet : épistaxis arrêtée, selles sanguinolentes.

Le 17 juillet : transfusion de 1.500 cc.

Le 19 juillet : urines sanguinolentes. Transfusion de 1.400 cc.

Le 21 : transfusion de 500 cc. — Le 24 : transfusion de 500 cc. Temps de saignement : 5 minutes et demie. — Le 27 : cinquième transfusion : 500 cc. Les hémato blasts remontent à 4.900, 38.880, puis 128.400 le 28 juillet.

La malade se lève le 16 septembre et sort le 9 octobre.

Observation LVI

(LUELMO, VIZCAINO et CASANUEVA

Arch. de Med., Cir. y Esp., 1934)

Purpura hémorragique.

Adolfo S. I., 31 ans. Rien d'important dans les antécédents familiaux et personnels. A part des crachats sanglants pendant un jour, sans fièvre, rien de particulier dans la maladie actuelle. Petite toux, expectoration matutinale et léger amaigrissement. Entre au sanatorium le 15 juin 1932. Respiration soufflante avec quelques râles après la toux dans la fosse sus-épineuse droite. Autres appareils normaux. A la radiographie, infiltration sous-claviculaire bilatérale; zones excavées des deux côtés. Rien dans le reste du parenchyme. Poids : 64,9 kgr. Pas de B. K. après homogénéisation. Cuti-réaction positive. Urines normales. — Hématies : 5.290.000; leucocytes : 6.000; basophiles : 0; éosinophiles : 3; moyens monocytes : 3; neutrophiles : 57; lymphocytes : 20; grands monocytes : 8. — Vitesse de sédimentation : 1 h. : 20; 2 h. : 37. T. A. : 11,5-8. — Fébricule, qui disparaît par le repos au lit, cinq jours après l'entrée. Expectoration : 2 à 3 cc. — Après un séjour de deux mois, devant la persistance de la petite expectoration et des images radiographiques, on commence une série de sanocrysine intraveineuse. Début, comme pour tous les malades, par 0 gr. 05 en augmentant à 0 gr. 10 et 0 gr. 15, avec un intervalle de trois à quatre jours. Parfaite tolérance, aucune réaction et rien pouvant faire soupçonner l'apparition du syndrome qui se révéla pour une dose totale de 0 gr. 75, deux jours après une injection de 0 gr. 15.

Début de syndrome purpurique par d'insignifiantes hémorragies gingivales auxquelles le malade ne prête pas attention le premier

jour; il n'en rend compte que le lendemain, les hémorragies persistent. Mise en œuvre de tous les médicaments destinés à arrêter ces hémorragies; mais, au contraire, celles-ci ne font qu'augmenter. Nous pensons alors à la possibilité d'un purpura. Et, en effet, sur la face interne des jambes petites pétéchiées bien marquées. Le troisième jour : épistaxis abondantes, que ne peuvent arrêter les hémostatiques et un tamponnement. Les hémorragies gingivales elles aussi sont incoercibles : compression par tampons.

Temps de saignement (piqûre de la pulpe du doigt) : 13 minutes.

Hématies : 3.580.000. Leucocytes : 11.000; basophiles : 3; éosinophiles : 2; moyens monocytes : 7; neutrophiles : 53; lymphocytes : 29; grands monocytes : 6.

Persistance du syndrome durant six jours. La température atteint 38°, pour décroître ensuite. Les pétéchiées augmentèrent et apparurent aussi sur les membres supérieurs. Ecchymoses aux points d'injection.

Durée totale : 15 jours. Le temps de saignement reste à 6 minutes. Même formule sanguine. — Sort du sanatorium le 25 septembre 1932, ayant gagné 15 kgr.; lésions très améliorées. Vitesse de sédimentation : 1 h. : 2; 2 h. : 9.

Au sanatorium Xavier Arnozan, M. le professeur agrégé Piéchaud, a pu observer chez une malade traitée par l'allochrysine, des accidents analogues aux précédents.

« Dans le pronostic des hémotoxicooses hémorragiques, disent Chevallier et Colin, seules sont importantes la prolongation d'une hémorragie et la multiplicité des sièges. » On comprend alors que, sur 44 cas rapportés, 16 se soient terminés par la mort, soit une proportion de 36,3 %. En outre, 2 malades sont partis dans un état désespéré et 4 sont décédés peu après de leur tuberculose. Il n'est pas impossible pour ces derniers que l'accident ait précipité leur fin. On aurait donc à constater une terminaison fatale dans 50 % des purpuras hémorragiques.

Parmi les hémorragies associées, les gingivorragies se sont révélées les plus fréquentes : 32 fois sur 44, soit 72,7 %; les épistaxis sont apparues avec une fréquence de 63,7 %; les hématuries : 36,3 %; les hémorragies intestinales : 25 %; les hémoptysies : 13,6 %; les hématoméses : 6,6. Sur 30 femmes, 17 ont présenté des métrorragies, soit 56,6 %.

On a signalé des hématomes sous-cutanés (obs. XLIX),

des hémorragies auriculaires (obs. XXVII), des hémorragies intra-craniennes probables, produisant la mort dans 3 cas (obs. XVI, XXVI, XXVII), une paralysie faciale (obs. XXII), une amblyopie avec strabisme (obs. XXV).

Au point de vue hématologique, on doit noter une anémie constante, intense même parfois (obs. XXXVI). Les auteurs ne se sont généralement pas attachés à préciser la nature plasmatique ou aplastique de ces anémies : en particulier, aucun ne signale la présence de mégalo blastes, un des tests de l'anémie pernicieuse. Le taux de l'hémoglobine, toujours diminué, peut tomber à 40 % (obs. XXXVI). Le nombre des leucocytes, très variable, va de 3.200 (obs. XXXVI) à 21.200 (obs. XXII). La formule leucocytaire a paru normale : sur 18 examens cependant, les éosinophiles ont été trouvés en surnombre 6 fois : 4 % (obs. XXXIX) à 13 % (obs. XLI). Les hémato blastes, recherchés 12 fois, ont toujours été en baisse marquée.

D'autre part, on constate les anomalies endothélio-plasmiques suivantes : 1^o augmentation du temps de saignement : 19 fois sur 22, soit 86,3 %, allant jusqu'à plus de deux heures même (obs. XXIX); 2^o augmentation du temps de coagulation : 10 fois sur 22, soit une fréquence de 47,6 %; 3^o rétractibilité du caillot nulle ou très insuffisante : 10 fois sur 10 (100 %), avec une légère sédimentation et coagulation plasmatique dans un cas (obs. XXXVI); 4^o signe du lacet positif 10 fois sur 15 (66 %).

Les signes observés de façon constante paraissent être la diminution des hémato blastes et la rétractilité défectueuse du caillot. Le parallélisme de ces deux phénomènes est généralement reconnu de tous, d'ailleurs.

Il convient de souligner la valeur très relative de ces quelques remarques, les examens ayant été pratiqués selon des techniques diverses, et, surtout, à des périodes différentes de l'évolution de l'affection. Ainsi, P.-E. Weil et Mlle Perles ont récemment montré que le diamètre des tubes utilisés influait sur le temps de coagulation et la rétractilité du

caillot. Roskam ne cite-t-il pas un sujet chez lequel l'épreuve de Duke donnait un temps de saignement de 2 m. 30 s. à une oreille et de 11 m. 30 s. à l'autre ? Le même auteur pense qu'un signe du lacet positif à un membre peut être absent à un autre membre. Enfin, on sait que l'influence du nombre des plaquettes et du temps de saignement sur la production des hémorragies a été mise en doute, récemment encore par Landau et Hejman : il y a des purpuras sans thrombopénie et des thrombopénies sans purpura. En dehors de la thrombasthénie, insuffisance qualitative des hémato blasts, il faut faire intervenir, en effet, le rôle compensateur de la contractilité des vaisseaux et les lésions d'« endothéliite, d'angéiose parcellaire ». Et pourtant, Roskam a produit des purpuras expérimentaux par injection de sérum antiplaquettes.

Dans les observations relatées, 4 fois seulement l'autopsie a pu être pratiquée. On a pu ainsi remarquer des suffusions hémorragiques des séreuses (obs. XLIX), des ecchymoses à la surface du foie (obs. XLII), un piqueté hémorragique de la muqueuse gastrique (obs. XLIV, XLIX), du grêle et du cæcum (obs. XLIV), la présence de sang dans le côlon, les bassinets et les uretères, ainsi qu'un infarctus de la rate (obs. XXIV). La moelle osseuse, examinée une seule fois (obs. XXIV) se montre rouge vif, avec intense hyperplasie cellulaire. Enfin, on ne s'est pas attaché à rechercher les lésions des endothéliums vasculaires, étude susceptible, cependant, d'éclairer la pathogénie de ces purpuras.

d) Purpura associé à une grande insuffisance hépatique.

Si l'augmentation de volume du foie n'est signalée que 3 fois et si les malades d'Ormsby et d'Hinault (obs. XXIV et XLIII) ne présentaient à l'autopsie qu'une dégénérescence graisseuse du foie, il semble par contre que les cas rapportés par Driver et Moulinier (obs. XXIII et XLIX) révèlent véritablement une grosse déficience de la glande hépatique. Les signes nerveux et l'ictère sont évidents chez la malade de Driver.

Dans l'observation de Moulinier, il n'y a pas d'ictère; mais l'autopsie montre des lésions d'hépatite dégénérative avec dislocation des travées de Remak et importantes altérations cellulaires, telles qu'en présente l'ictère grave. Bonafé et Azam, Otero et Gomez, ont aussi relaté des faits analogues.

B. — Syndromes agranulocytaires.

La grande diversité des hémopathies post-auriques classées dans les syndromes agranulocytaires nous incite à faire un rapide exposé de ces dernières affections.

Dès 1907, Türk avait entrevu au cours de diverses septicémies des désordres sanguins consistant surtout en une forte diminution des leucocytes granuleux. Mais, c'est Schultze qui, en 1922, décrit l'agranulocytose et lui donne son nom : il s'appuie sur 5 observations paraissant bien homogènes et superposables. Sans cause apparente, chez des femmes d'âge moyen, le début se fait brutalement par de l'asthénie et une fièvre qui va rapidement en augmentant. A la période d'état, le trépiéd suivant est constitué :

a) Syndrome infectieux : 40°, prostration, pâleur, subictère, grosse rate;

b) Lésions ulcéro-nécrotiques, surtout bucco-pharyngées avec haleine fétide, ano-vulvaires parfois, et ne suppurant pas. Pas d'adénopathies;

c) Syndrome hématologique : leucopénie avec granulopénie, à l'exclusion de tout signe endothélio-plasmatique et anémique.

L'évolution, fatale, se fait en une ou deux semaines.

Pour l'auteur, il s'agissait d'une entité morbide bien définie, dont l'évolution et le tableau ne souffraient pas de variantes. Mais, il advint que bien peu des observations ultérieures répondaient au tableau de Schultze. Les hommes n'étaient pas épargnés, l'évolution était lente parfois, se terminant par la guérison même, dans quelques cas. Enfin, on pouvait constater des éruptions purpuriques ou non, et

surtout de grosses modifications hématologiques. On passait ainsi dans le cadre de l'aleucie hémorragique de Frank, dont les caractères ont été ainsi fixés par Chevallier et Flandin :

a) Syndrome purpurique ou hémogénique, existant dès le début;

b) Anémie intense, évoluant pour son propre compte et sur laquelle vient se greffer l'anémie post-hémorragique.

Cette anémie est aplastique et hyperchrome.

c) Leucopénie avec hypogranulocytose.

Le début est brusque, les signes généraux très graves, l'évolution le plus souvent mortelle. A l'autopsie, macrophagie intense au niveau de la rate et dégénérescence de la moelle osseuse qui ne contient plus d'éléments cellulaires.

Dans cette affection, il y a vraiment insuffisance médullaire totale, panmyélophtisie (Frank), mais lymphocytes et monocytes persistent toutefois. Comme le veut Merklen, il s'agit plutôt d'une « hypoleucie hémorragique avec anémie ». L'aleucie vraie consiste en « agranulocytose, alymphie et amonocytose; thrombopénie avec purpura et hémorragies; anémie hypo ou aplastique » (Merklen, Géry et Israel); absence de granulocytes dans la moelle, absence de lymphocytes dans la rate et les ganglions. Seul le tissu réticulo-endothélial persiste à former quelques cellules blanches.

Quoi qu'il en soit, en 1928, Ch. Aubertin et Lévy reprenaient la question de l'agranulocytose et établissaient une nouvelle classification en insistant sur les formes associées à des états hépatiques et à des états lymphadéniques : granulomatose maligne, réaction médullaire embryonnaire. Et, en effet, Schœffer, Parouleck, Mikulowski ont pu présenter des observations d'agranulocytoses se transformant, soit progressivement, soit après une période de rémission, en véritable leucémie aiguë.

L'agranulocytose de Schultze était un syndrome aplastique partiel; l'aleucie de Frank était caractérisée par une panmyélophtisie, par une amyélie totale dégénérative. Mais à côté, existent des « panmyéloses plastiques » (Cohen) : sur 9

autopsies de sujets ayant présenté un syndrome agranulocytaire, Fizz-Hugh et Comroe ont trouvé 5 fois de très nombreuses cellules-souches de la série blanche dans la moelle osseuse : myéloblastes et myélocytes. Cette hyperplasie médullaire contraste avec l'extrême leucopénie périphérique, et paraît expliquer, en partie, la genèse des leucémies aiguës observées au cours d'agranulocytoses.

D'autre part, alors qu'Aubertin soutenait qu'entre angine à monocytes et angine agranulocytaire il y avait une barrière infranchissable, M. le professeur Sabrazès a pu montrer récemment que le diagnostic d'une angine à monocytes avec un état agranulocytaire ou leucémique était parfois malaisé.

Enfin, sur un autre terrain, Merklen, Israel, Laubry, Marchal, ont publié des cas d'hémogénies absolument banales, préludes de leucémies aiguës.

Toutes ces remarques éparses mettent en évidence une grande incertitude régnant sur ce domaine de la pathologie du sang : les classifications que nous pouvons adopter sont donc bien arbitraires.

a) **Syndromes agranulocytaires purs.**

Observation LVII.

(JACOB et DOUADY, *Soc. Méd. des hôp.*, 1930;

Agranulocytose mortelle.

Mme A..., Russe, brodeuse, 41 ans. Entre le 3 décembre 1929 pour tuberculose unilatérale gauche excavée, dont le début remonte à deux ou trois ans. Toux intense. Expectoration abondante. Nombreux B. K. Pas d'hémoptysies.

Amaigrissement, et perte de l'appétit.

Antécédents. — « Pleurésie » à 16 ans ; « congestion » à 33 ans. — Mère bacillaire depuis 30 ans, guérie (?).

Signes cliniques discrets : rares craquements dans une zone d'obscurité. A la radio, caverne sous la clavicule gauche. Côté droit normal. — Tuberculose ulcéro-caséuse gauche semblant peu évolutive. Les 13 et 14 décembre 1929, tentatives de pneumothorax :

échecs. — Amélioration due au repos. Les crachats diminuent et le poids s'accroît.

Le 31 décembre, on institue un traitement par la crisalbine. La malade reçoit tous les 4 ou 5 jours d'abord 0 gr. 05, puis 0 gr. 10, puis 0 gr. 15 (pour les 4 dernières injections); soit 1 gr. 30 en 12 piqûres entre le 31 décembre 1929 et le 4 mars 1930. — Pendant ce temps, le poids monte, température subfébrile, expectoration en baisse toujours bacillifère. Examens clinique et radiologique sans changement. — Aucun signe d'intolérance. Pas d'albumine.

Le 9 février 1930 : frissons, céphalée, prostration, 38°2. Le 10 : 39°9 et 40°6. Gorge douloureuse : rougeur diffuse sur les piliers et le voile; pas de signes pulmonaires. — L'angine s'aggrave. La température se maintient à 40 ° pendant 11 jours. Pouls : 110 à 120. Urines : 750 à 500 cc. Albumine : 0 gr. 25. Céphalée marquée : prostration, insomnie, teint pâle, terreux. Pas d'ictère cutané ou conjonctival. Cœur et poumons inchangés. T. A. : 13-7. Rate normale. Pas de ganglions. Angine œdémateuse avec exsudat blanchâtre de la taille d'une lentille sur l'amygdale droite; cet exsudat est ferme et adhérent. Langue humide et rose; à la pointe, deux ulcérations d'aspect aphteux, blanchâtres, douloureux. Pas d'hémorragies gingivales ou labiales. Lèvres sèches, fendillées, couvertes de croûtelles fines. — Pas de trismus. Adénopathie sous-maxillaire bilatérale, empâtée, douloureuse et dure. — Les exsudats de la gorge et du nez contiennent des cocci banaux et des bacilles Gram négatif. Une hémoculture reste négative.

Examen du sang : hématies : 4.060.000; leucocytes : 1.000; lymphocytes : 27; moyens mononucléaires : 51; grands mononucléaires : 20; basophiles : 1; neutrophiles : 1. Signe du lacet négatif.

On porte le diagnostic d'angine agranulocytaire. — L'angine reste œdémateuse et érythémateuse. La malade présente un aspect de septicémie grave. — Les derniers jours, on note une petite ulcération de l'amygdale gauche, couverte d'une fausse-membrane grisâtre.

Le dixième jour, transfusion de 140 cc.; le soir, frissons et température de 41°2 persistant le lendemain. Décès le 21 février 1930.

Agranulocytose pure sans anémie ni hémorragies. Leucopénie : 1.000. Neutropénie : 1 %. Angine à peine nécrotique : rougeur et œdème surtout. Il s'agit d'une tuberculeuse ayant reçu, en 67 jours, 1 gr. 30 de crisalbine en 12 piqûres.

Observation LVIII.

{ACHARD, COSTE et CAHEN, *Soc. Méd. des Hôp.*, 1932)

Agranulocytose. Éosinophilie. Guérison.

Mme B..., 31 ans. Entre le 6 février 1932, pour malaises et fatigue survenus au cours d'un traitement suivi à la consultation des rhumatisants depuis décembre 1931. — Depuis trois ans, après un état grippal bénin, apparition de phénomènes articulaires (douleur, gonflement, empâtement local) par poussées, sans fièvre, aux articulations tibio-tarsiennes, genoux, coude droit, poignets et mains. Limitation des mouvements.

B. W. négatif. — Vernes ϕ : 34. — Kahn, négatif.

Avant le traitement : polynéutrophiles : 73; éosino : 1; moyens mono : 15; lympho : 9; formes de transition : 2.

Le 18 décembre 1931 : 0 gr. 05 de solganal B intramusculaire. Le 21, 0 gr. 10.

Le 23 décembre : leucocytes : 12.800; neutrophiles : 85; éosinophiles : 1; moyens mononucléaires : 12; lymphocytes : 2.

Le 28 décembre : 0 gr. 25 de crisalbine. Le 4 janvier : 0 gr. 50. Asthénie.

Le 8 janvier : leucocytes : 11.400; hémoglobine : 80 %; neutrophiles : 73; basophiles : 2; éosinophiles : 2; moyens mononucléaires : 13; grands mono : 1; lymphocytes : 6, formes de transition : 3.

Le 11 janvier : 0 gr. 50 de solganal B : nausées, bouffées de chaleur après l'injection. Etat vertigineux le 12. — Les 18, 15 janvier et 1^{er} février : 0 gr. 50 de solganal B. Céphalée consécutive. Amélioration considérable des phénomènes rhumatismaux.

Le 3 février : leucocytes : 2.000; neutrophiles : 18; basophiles : 4; éosinophiles : 11; mononucléaires : 55; lymphocytes : 9; formes de transition : 3.

Le traitement est suspendu. — Le 6 février : 4.600.000 hématies; 85 % d'hémoglobine; 1.200 leucocytes; neutrophiles : 5; basophiles : 1; éosinophiles : 13; moyens mononucléaires : 58; grands mono : lymphocytes : 12; formes de transition : 4. Plaquettes : 140.000. — Résistance globulaire : début de l'hémolyse à 4,2, fin à 3,2. — Temps de saignement : 5 minutes 15 secondes. — Signe du lacet négatif. Temps de coagulation : 24 minutes. Rétraction sensiblement normale. — Fatigue, céphalée, dysphagie, anorexie, constipation. Frissons et sueurs le soir. Température : 38°-39°. — Urines foncées et albumineuses. — Râles ronflants à l'auscultation. T. A. : 10,5-7 (Vaquez). — Gorge un peu rouge. Ganglions et rate normaux.

Du 12 au 18 février, injection quotidienne de 2 ampoules de pyoformine sous la peau; une seule ampoule par jour après le 18. Température élevée, clochers à 40 : Hémoculture négative.

Le 15 février : apparition des règles; abondance normale, mais

avance de 11 jours. — A cette date : hématies : 4.080.000; leucocytes : 4.200; hémoglobine : 80 %; neutrophiles : 4; basophiles : 5; éosinophiles : 14; moyens mono : 53; grands mono : 5; lymphocytes : 13; formes de transition : 4; promyélocytes : 1. Pas d'hémorragies. — Le 22 février : neutrophiles : 6 %, éosinophiles : 34 %. On remplace la pyoformine par du nucléinate de soude à 4 % (5 cc. intramusculaire). Chute de la température.

Le 25 février : 4.000.000 hématies; 80 % d'hémoglobine; 5.200 leucocytes. Neutrophiles : 30; basophiles : 2; éosinophiles : 17; moyens mono : 40; grands mono : 1; lymphocytes : 7; formes de transition : 2; métamyélocytes : 1.

Le nucléinate est continué. La malade s'alimente et se lève.

Le 29 février : 4.400.000 hématies; 85 % d'hémoglobine; 5.000 leucocytes. Neutrophiles : 60; basophiles : 1; éosinophiles : 10; moyens mono : 22; grands mono : 1; lymphocytes : 5; formes de transition : 1.

Temps de saignement : 1 minute 30 secondes. Signe du lacet négatif.

Temps de coagulation : 12 à 15 minutes. Rétraction normale du caillot.

Agranulocytose pure. Leucopénie : 1.200. Neutropénie : 5 %. Temps de coagulation cependant augmentée. Pour les auteurs « la poussée éosinophilique (17 %) serait un indice plutôt favorable indiquant une excitation médullaire prochaine portant sur les granulocytes ». — Rhumatisante chronique ayant reçu 2 gr. 65 de solganal et 0 gr. 25 de crisalbine.

Observation LIX

(FLANDIN, ESCALIER, SASSIER et JOLY,

Soc. Méd. des Hôp., 1933).

A granulocytose mortelle.

L..., 27 ans, gardien de la paix, entre à Bichat le 18 décembre 1932 en vue de la création possible d'un pneumothorax. Début en 1929 par fatigue générale, température, amaigrissement. On diagnostique une tuberculose pulmonaire. Le malade reçoit de la septicémine pendant un mois. De mai à septembre 1932, il séjourne à la campagne, d'où il revient amélioré, ayant gagné 7 kg. Traité pour une fistule anale en septembre 1932. Son état s'altérant de nouveau,

deux à trois semaines avant son admission, on lui fait 3 injections hebdomadaires de crisalbine de 0 gr. 10 chacune, soit 0 gr. 30 au total. Ces injections, pratiquées par un infirmier, sont faites *intra-musculaires*. Huit jours avant son entrée à l'hôpital, il s'alite avec 39°-40° et se plaignant d'une asthénie progressive. En même temps, se développent deux ulcérations, l'une au point d'incision de la fistule anale, l'autre sur le rebord gingival gauche du maxillaire supérieur; très douloureuses, elles s'étendent progressivement.

Examen à l'entrée du malade. — Teint jaunâtre, sans décoloration des muqueuses, ni subictère. Extrême lassitude. Douleurs vives, en voie de diminution cependant, aux gencives et à l'anus.

Ulcération gingivale : va de la région incisive à la 2^e prémolaire sur la région maxillaire supérieure gauche. Etendue, grisâtre, à bords déchiquetés, non hémorragique, ne suppurant pas. Gingivite et nécrose des tissus superficiels et osseux. Dents saines, mais déchaussées : le stylet pénètre jusqu'à leur apex. A la radiographie, fonte du tissu alvéolaire au niveau des incisives centrale et latérale gauches sur une largeur de 1 cm. Pas d'adénopathies carotidiennes ou sous-maxillaires. Gorge à peine rouge. Langue propre et humide.

Ulcération anale : sur la fesse droite, près de l'anus. Escarrotique, à bords non décollés, irréguliers, à fond sanieux, grisâtre, de la taille d'une pièce de 5 fr. Quelques ganglions isolés, petits et indolores dans les aines.

Ni purpura, ni hémorragies muqueuses ou viscérales. — Foie normal. Rate grosse : son bord inférieur se palpe dans les grandes inspirations.

Poumons : signes discrets à droite, sans râles. Rien à gauche. A la radiographie, lésions ulcéro-fibreuses du sommet droit avec petite caverne.

Cœur : rien d'anormal. Pouls : 120. Tension artérielle : 12-8 (Vaquez). Température : 39°. Urines : foncées, 1 litre, ni sucre, ni albumine, ni pigments, ni sels biliaires. Traces d'urobiline.

Urée : 0 gr. 30; cholestérine : 1 gr. 45; sucre : 1 gr. 12; B. W. : négatif; hématies : 4.350.000; leucocytes : 2.000; hémoglobine : 75%; neutrophiles : 0; basophiles : 1; éosinophiles : 1; lymphocytes : 18,5; mononucléaires : 44,5; monocytes : 35. — Nombreux noyaux isolés en histolyse. Pas d'hématies nucléées, ni poikilocytose, ni anisocytose. Signe du lacèt négatif. Temps de saignement et de coagulation normaux.

Evolution rapide. Dès les premiers jours, 38° à 40° avec frissons intenses et irréguliers. L'hémoculture sur plusieurs milieux est négative. Le facies devient terreux, l'asthénie augmente.

Les nécroses augmentent en surface et en profondeur. D'autres apparaissent : sur la région interfessière gauche et sur la région sacrée, se fusionnant avec l'ulcération anale; une autre dans l'aisselle droite, recouverte d'une croûte grisâtre, ne suppure pas et est indolore. Sur l'amygdale gauche, le bord de la langue, dans la fosse

nasale droite surviennent également de nouvelles ulcérations d'aspect aphteux. — Langue et lèvres sèches, haleine fétide. Ni dysphagie, ni adénopathie. — Baisse de l'ouïe, voix nasonnée dues à l'infection du cavum et aux ulcérations de la fosse nasale droite.

Cholurie et subictère apparaissent. Le foie déborde de trois travers de doigt. Ictère franc la veille de la mort qui arrive brusquement le 18^e jour de l'hospitalisation, 26 jours après le début apparent de cette affection.

Autopsie. — Poumon droit adhérent au sommet; lobe supérieur hépatisé, caséeux; deux petites cavernes, sans pus. — Poumon gauche normal.

Foie mou, gras, gros : 2 kg. 900.

Rate grosse : 1.200 gr., rouge violacé, friable.

Cœur normal : 340 gr. — Reins normaux.

Examen histologique. — Foie : dégénérescence grasseuse centrolobulaire.

Rate : autolysée, congestion avec macrophagies pigmentaires.

Reins : cadavériques, sans sclérose pathologique.

Agranulocytose pure. Leucopénie : 2.000. Neutropénie : 0. — Importance du processus nécrotique des muqueuses, des téguments et du tissu osseux même. Lésions tégumentaires intéressant les régions fessières, sacrée, axillaire droite. — Autopsie : foie gras. Moelle osseuse non examinée. — Tuberculeux ayant reçu 3 injections *intra-musculaires* de 0 gr. 10 de crisalbine.

Observation LX

(CHABAUD, GINSBOURG et LANGLET,

Soc. Méd. des Hôp., 1933).

Syndrome agranulocytaire aigue fruste.

Jeune fille, 22 ans, examinée le 1^{er} février 1933. Amaigrissement. Tuberculose fébrile, évolutive, de tout le poumon droit : excavation. Début en décembre 1932. Le 11 février : début de pneumothorax artificiel : bon décollement. A partir du 6 février, crisalbine : 0 gr. 10 le 6, 0 gr. 25 le 12, 0 gr. 30 les 16, 20, 23 et 27 février. Aucun signe d'intolérance. Baisse de la température. — A partir du 1^{er} mars la fièvre remonte : 38°3, le 2 : 40°, le 3 : 40°, puis diminue à partir du 4 au soir pour retrouver le 7 sa valeur antérieure. Examen le 4 : fébricitante, mais non abattue. Rien de particulier aux poumons.

Téguments légèrement colorés : ni subictère, ni érythrodermie, ni purpura. Muqueuses normales sans œnanthème. Amygdales, piliers, voile, muqueuses jugales et gingivales un peu rouges, non œdématisées, ni ulcérées. Pas de dysphagie. Foie, rate, système nerveux, appareils cardio-vasculaire et digestif normaux. Pas d'albumine.

Examens de sang

	4 mars	7 mars	9 mars
Hématies	5.900.000	4.320.000	4.700.000
Hémoglobine	80 %	85 %	90 %
Valeur globulaire.....	1	1	1
Leucocytes	2.600	4.000	4.400
Neutrophiles	2	38	56
Eosinophiles.....	12	8	8
Basophiles	4	2	2
Lymphocytes	27	12	20
Monocléaires moyens .	5	0	0
Monocytes	50	40	19
Lymphoblastes	0	0	1

Soit un syndrome agranuulocytaire ayant régressé en 5 jours.

Leucopénie : 2.600. Neutropénie : 2 %. — Le seul signe clinique a été la température. Guérison rapide. — Eosinophilie: 12 %. Crisalbine : 1 gr. 85 en 7 piqûres.

Observation LXI

(BRAILLON, *Le Sang*, 1933)

Agranulocytose. Rechute. Guérison.

Mme B..., 22 ans, entre le 1^{er} avril 1932 pour tuberculose pulmonaire, dont le début remonte à février 1932. Lésions bilatérales, infiltrées et nodulaires au sommet droit, nodulaires et ulcéreuses au sommet gauche. — Température : 37°5 à 39°. — Présence de bacilles de Koch dans les crachats. — Pas d'albumine.

Du 5 au 20 avril : 5 injections de crisalbine, 1 de 0 gr. 10, 1 de 0 gr. 25 et 3 de 0 gr. 50, soit 1 gr. 85, au total.

Le 21 avril, lendemain de la dernière piqûre : 39°, céphalée, nappétence, subictère des conjonctives.

Le 22 avril : accentuation de l'ictère. Urines rares et albumineuses avec pigments et sels biliaires. Matières décolorées. Foie débordant de deux travers de doigt. Température : 40°3.

Les jours suivants, l'ictère augmente. Température à 40°5, pouls à 140. La malade abattue a mal à la gorge; petites ulcérations recouvertes d'un enduit blanchâtre sur les amygdales, à droite surtout.

Pas d'hémorragies. Urée sanguine : 0 gr. 55.

Le 25 avril : Leucocytes : 2.000, dont 1 % de neutrophiles et 3 % d'éosinophiles. Plaquettes, non numérées, paraissant être en nombre normal. — Temps de saignement : 4 minutes. — Signe du lacet légèrement positif. Temps de coagulation : 4-20 minutes. Rétractilité normale du caillot.

Le 27 avril : température : 38°9. L'angine a diminué. Urines ictériques, mais plus abondantes. — Leucocytes : 3.800 dont 63 % de neutrophiles et 7 % d'éosinophiles.

Une éruption érythémato-vésiculeuse apparaît les 28 et 29 avril sur tout le corps, sauf au menton et aux lèvres. La température remonte à 40°. L'angine a presque disparu. Ictère intense; urines abondantes avec pigments biliaires, non albumineux.

Du 1^{er} au 8 mai, température : 37° 5 à 38°. L'ictère diminue. Matières toujours décolorées. Foie et rate toujours un peu gros. L'éruption disparaît et est remplacée par une desquamation. — Les hématies tombent à 3.500.000; les leucocytes atteignent 14.500 puis baissent ensuite; 80 % de polynucléaires neutrophiles.

Le 6 mai : 6.900 leucocytes avec 52 % de neutrophiles et 14 % d'éosinophiles.

Le 9 mai, la température monte à 40° 2. — Le 10 mai : pas d'angine, l'ictère décroît; foie normal, rate palpable. Urée sanguine : 0 gr. 27. 6.400 leucocytes avec 1,5 % de neutrophiles et 18 % d'éosinophiles. Un séro-diagnostic à la spirochétose ictéro-hémorragique est négatif.

11 et 12 mai : température à 39°-40°, baissant le 13 mai. A cette date : 11.700 leucocytes dont 52 % neutrophiles. De nouveau, l'anémie s'accroît avec un décalage de quelques jours sur la neutropénie.

Les six mois suivants : malade fatiguée, amaigrie avec fièvre irrégulière. L'examen clinique et radiologique montre l'extension des lésions pulmonaires. Pas de nouvelles neutropénies. Malgré sa prise quotidienne de 200 gr. de foie de veau cru et d'extraits hépatiques buvables, l'anémie persiste avec une leucocytose de 22 à 25.000 et une éosinophilie de 2 à 7 %.

Le 17 novembre, mort après une hémoptysie.

Autopsie. — Foie à type cardiaque, sans sclérose, ni dégénérescence graisseuse.

Rate : congestive, petites zones hémorragiques.

Moelle osseuse costale et fémorale : nombreux éléments de la série granuleuse, d'aspect apparemment normal.

L'examen histologique, six mois après l'agranulocytose et l'ictère ne décèle pas de lésions des organes hématopoïétiques et du foie.

Examens de sang :

	25 avril	29 avril	10 mai	14 mai	25 déc.
Hématies.....	5.200.000	4.800.000	4.450.000	3.440.000	4.150.000
Leucocytes.....	2.000	14.500	6.500	14,200	22.000
Polyneutro.....	1	65	1,5	67	74
Myélocytes neutro	0	0	0	4,5	2
Eosino	3	8	18	6,5	2
Baso	1	3	35	1	0
Monocytes.....	44	14	41	10,5	19
F. de transition ..	48	10	35	10	3
Lymphocytes	3	4	5,5	0	0
Cell. de Turk	0	0	0	0,5	0

Leucopénie : 2.000. Neutropénie : 1 %. Coagulation retardée. — Coexistence d'ictère et d'une éruption érythémato-vésiculeuse. — Anomalie de l'évolution : guérison après une rechute. Eosinophilie : 18 %. Crisalbine : 1 gr. 85 en 15 jours (4 piqûres).

Observation LXII

(BOUCHER, *Thèse Paris*, 1933)

Agranulocytose mortelle.

Emile D..., 34 ans, cordonnier. Entre à Cochin le 3 avril 1933. Début en novembre 1932 : toux, fatigue, frissons, sueurs nocturnes, amaigrissement, température : 39°-39° 5. Expectoration sanglante en février 1933. En mars, bacilles de Koch dans les crachats. A la radiographie : infiltration avec quelques cavités de la moitié supérieure du poumon gauche. Nodules disséminés à droite. Le 3 avril, expectoration peu abondante, 38°-38° 5, amaigrissement de 15 kgr., laryngite.

Pas d'antécédents personnels. Rien dans les antécédents familiaux.

Crisalbine est commencée le 7 avril 1933 : 0 gr. 25. Température régulière : 38°-39°. Le 11 avril : 0 gr. 50. — Le 12 : diarrhée. — Le 13, érythème prurigineux, formé de petites taches rouges disséminées sur le dos des mains, les bras, la région dorso-lombaire. Température en baisse. Le 20, éléments bulleux, reposant sur une tache

érythémateuse, de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'un pois. Ces bulles se rompent en laissant échapper une sérosité claire; elles siègent sur la face dorsale des pieds, de la face antérieure des genoux, le dos des mains, la face postérieure des avant-bras, mais prédominant sur la région thoraco-abdominale en ceinture avec maximum autour de l'ombilic. Température régulière autour de 38°.

Le 23, au soir : 39°. Le 24 : 3.570.000 hématies, 4.400 leucocytes; polynéutrophiles : 76; basophiles : 2; grands mononucléaires : 4; moyens mono : 20; lympho : 4. Le soir, 40°; asthénie, pouls à 120. Langue rouge, sèche; dysphagie. Stomatite érythémateuse avec petit enduit pultacé transitoire sur l'amygdale droite. Eruption cutanée inchangée. — Rate largement percevable, foie normal, signes pulmonaires non modifiés; urines abondantes, sans albumine.

Le 26, temps de saignement : 4 minutes, temps de coagulation normal, caillot normal. Hématies : 3.300.000; leucocytes : 1.200; polynéutro : 1; baso : 1; mono : 68; lympho : 28; formes de transition : 2.

Le 27. Hématies : 3.350.000; leucocytes : 1.300; polynéutro : 0; éosino : 1; grands mono : 6; moyens mono : 76; lympho : 16; cellules indifférenciées : 1. Transfusion de 80 cc. Injections d'extrait médullaire Choay.

Les 27, 28, 29 avril, température en plateau autour de 39°5, forte asthénie, subdélire, sécheresse marquée des lèvres, de la langue, de la bouche : dysphonie et dysphagie absolues. Pas de productions ulcéro-nécrotiques.

Le 28 : Hématies : 3.510.000; leucocytes : 1.220; polynéutro : 0; grands mono : 4; moyens mono : 85; lympho : 3; cellules indifférenciées : 8.

Le 29 : Hématies : 3.475.000; leucocytes : 2.640; polynéutro : 0; grands mono : 2; moyens mono : 70; lympho : 16; cellules indifférenciées : 12.

Mort le 30 avril 1933.

Autopsie. — Petites ulcérations disséminées, peu abondantes, à la fin du grêle. Gros intestin normal. — Rate grosse, ferme, sans péricapsule : 450 gr. Foie jaunâtre, ferme, adhérent. — Pancréas et surrénales normaux. Reins un peu congestifs. — Cœur normal.

Poumons : œdème hémorragique récent. Caverne anfractueuse au sommet gauche, nodules caséux du tiers supérieur du poumon gauche. Adhérences aux sommets. — Granulations sur la face interne du péricarde et sur la face thoracique du diaphragme. Un peu de liquide dans le péricarde et les plèvres.

Leucopénie : 1.300. Neutropénie : 1 %. Existence d'un érythème bulleux avant l'accident. Inefficacité de la suspension du traitement. Crisalbine : 0 gr. 75 en 2 piqûres,

Observation LXIII

(BRAILLON, *Le Sang*, 1934)

Agranulocytose. Guérison. Reprise de l'aurothérapie.

M..., arabe, 30 ans. Tuberculose pulmonaire depuis quatre mois. La clinique et la radiologie montrent une volumineuse caverne au sommet gauche, une infiltration homogène du sommet droit, des nodules disséminés à la partie moyenne des deux poumons. Expectoration bacillifère. Température de 37°5 à 38°5. Foie gros et sensible. Rate normale. Pas d'albumine. — Du 23 décembre au 20 janvier, on fait 9 piqûres de 0 gr. 50 de crisalbine, soit 4 gr. 50 au total. La température baisse. Le 17 janvier, des douleurs abdominales avec constipation suivent la 8^e piqûre. Légère dysphagie. Amygdales un peu rouges. Pas de fièvre. Le 20 janvier : 9^e piqûre; la température monte à 39° le soir, à 39°2, le lendemain. Le 22 : 39°6; amygdales volumineuses et rouges. Dysphagie marquée. Ni purpura, ni hémorragie. Le foie reste gros et douloureux. Rate normale. Urines rares et albumineuses. Examen de sang : leucocytes : 2.100; éosinophiles : 31 %; neutrophiles : 0. Temps de saignement : 3 minutes et demie et 4 minutes. Signe du lacet légèrement positif. Temps de coagulation : 16 minutes. — Hématies : 3.400.000.

A partir du 24 janvier : 5 cc. d'extrait médullaire injectable par jour. Du 23 au 27 janvier : température à 40° environ. L'angine augmente et devient cryptique. — Le 27 janvier : petites ulcérations recouvertes d'un enduit pultacé sur les amygdales. Cet enduit est constitué par des débris cellulaires avec de nombreux microbes sans leucocytes. Ganglions sous-maxillaires volumineux et douloureux; dysphagie. La leucopénie persiste entre 900 et 1.200 avec disparition totale des neutrophiles; les éosinophiles tombent à 13 %.

Le 26 janvier : transfusion de 200 cc.; les 27 et 30 : transfusions de 300 cc. et 250 cc. — L'angine cesse de s'accroître le 28 janvier, puis diminue pour disparaître le 31 janvier. La leucopénie diminue et les polynéutrophiles reparaissent. — Le 1^{er} février l'examen montre un sang à peu près normal. — La température oscille entre 38° et 40° les jours suivants. La toux et l'expectoration s'accroissent. La radiographie montre une caverne au sommet droit à la place de l'infiltrat et une extension des lésions. Cachexie rapide.

Sang : leucocytose avec polynucléose neutrophile et anémie progressive, présence de myélocytes neutrophiles.

Le malade, considéré comme perdu, est remis à un traitement aurique avec examens quotidiens de sang. A raison de 2 par semaine, on fait 4 piqûres de 0 gr. 25, puis 4 de 0 gr. 50, soit un total de 3 gr. du 16 février au 14 mars. — La leucocytose et la polynucléose neutrophile baissent d'abord de façon transitoire. L'anémie seule

persiste et s'accroît. Pas de signes d'intolérance aurique, mais la tuberculose n'est pas améliorée. Le 27 février, on constate un petit épanchement hémorragique de la plèvre droite. Le 15 mars, se produit un pneumothorax localisé de la base gauche; et mort le 17 mars de tuberculose pulmonaire. Pas d'autopsie.

Examens de sang.

	22 janv.	26 j.	31 janv.	7 févr.	28 févr.
Hématies	3.400.000		4.240.000	4.600.000	3.420.000
Leucocytes	2.100	900	3.900	13.100	6.400
Polynéutro	0	0	28	83	73
Eosino.....	31	12	0	0	0
Basoé.....	1	3	0	0	0
Monocytes	57	83	63	15	22
F. de transition .	1	1	6	2	1
Lymphocytes ..	10	4	1	0	4
Myélocytes neutro	0	0	2	0	0

Leucopénie : 900. Neutropénie : 0. Eosinophilie : 31 %. La reprise du traitement après guérison n'a influé en rien sur la formule. Crisalbine : 4 gr. 50 en un mois.

Observation LXIV

(MARGAROT, RIMBAUD et BETOULIERES, *Soc. fr. de dermat. et syph.*, 1934).

Syndrome agranulocytaire mortel.

Mme D..., entre le 24 octobre 1933 pour lésions nécrotiques buccales avec état infectieux grave.

Constitution faible : un enfant chétif de 5 ans. Goitre guéri il y a 2 ans par rayons X. Sujette à des poussées d'urticaire. Asthme récent.

En juillet 1933 : fluxions articulaires fébriles, diagnostiquées rhumatisme de Poncet. Aurothérapie en septembre : 2 injections de 0 gr. 05 de crisalbine, 4 de 0 gr. 10 et 4 de 0 gr. 20. Les accidents apparaissent 5 jours après la dernière piqure.

Etat grave. Teint plombé, asthénie. 39°, 140 pulsations. Dysphagie : vives douleurs de gorge. Aphonie. — Langue couverte

d'un enduit épais, crémeux, non adhérent : quelques plaques sphacéliques. Plaques de nécrose, blanc grisâtre sur les lèvres. Ulcérations superficielles sur le voile, les piliers et la luette. Amygdales rouges, tuméfiées, érodées. Gencives douloureuses, molles. Liseré grisâtre autour des dents. Ulcérations sur l'épiglotte et les aryténoïdes. A l'examen des exsudats : streptocoque et saccharomyces albicans. Petits ganglions sous-maxillaires. — Pas d'hémorragies. Foie gros. Rate normale. — Articulations non modifiées.

Urines : albumine, sels et pigments biliaires, urobiline.

Le 25 octobre : 4.504.000 hématies; 600 leucocytes; 2 neutrophiles; 0 basophile; 0 éosinophile; 8 mononucléaires; 90 lymphocytes. Lavages alcalins, siphonages, gargarismes. Injections de sérum glycosé, lavements nutritifs, tonicardiaques, transfusion sanguine. Légère amélioration locale : état général grave. — Hémocultures négatives. Inoculations au cobaye ne l'ont pas tuberculisé.

Deuxième transfusion : 200 cc. Du 28 octobre au 3 novembre : amélioration locale et générale. Ulcérations non hémorragiques, tendant à se cicatriser. Déglutition des liquides possible.

Le 27 octobre : 3.816.000 hématies; 1.500 leucocytes; neutrophiles : 40; mononucléaires : 6; lymphocytes : 54.

Le 28 : 4.336.000 hématies; 4.000 leucocytes; neutrophiles : 61; mononucléaires : 5; lymphocytes : 34.

Le 3 novembre : 7.000 leucocytes; neutrophiles : 72; basophiles : 1; mononucléaires : 5; lymphocytes : 22.

Alimentation possible. Ulcérations en voie de cicatrisation.

Le 4 novembre : 38°5-39°5. Point de côté axillaire. Toux, expectoration : pas de B. de Koch. A la base gauche : submatité, rudesse, sous-crépitations. Apparition d'un souffle. Expectoration fétide : streptocoques, saccharomyces albicans (d'origine buccale) et autres. — Le 18 novembre : 3.360.000 hématies; 24.000 leucocytes; neutrophiles : 83; mononucléaires : 7; lymphocytes : 10.

Vernes Résorcine : 164. — Diverses médications ne peuvent arrêter l'évolution pulmonaire. Défaillance cardiaque. Asphyxie. Mort le 1^{er} décembre, six semaines après l'apparition des premiers signes buccaux.

Leucopénie : 600; neutropénie : 2. Crisalbine : 1 gr. 30 en 10 injections. Il convient de distinguer trois étapes dans l'évolution de cette maladie : a) stomatite gangréneuse avec agranulocytose; b) amélioration; c) accidents pulmonaires avec leucocytose et polynucléose, entraînant la mort.

b) **Syndromes agranulocytaires avec anémie et hémorragies.**

Observation LXV

(JACQUELIN et ALLANIC, *Soc. Méd. des Hôp.*, 1932)

Agranulocytose mortelle.

Mlle M., 18 ans, consulte le 12 juillet 1930 pour hémoptysie consécutive à une imprégnation tuberculeuse d'environ deux mois. — Antécédents héréditaires et personnels : rien à signaler. Lésions peu importantes, diffuses et bilatérales, de tuberculose fibreuse à la radio. Diaphragme et sinus normaux. Sommets voilés, à gauche surtout. L'auscultation ne décele de lésions qu'au sommet gauche. ni expectoration, ni fièvre. — La collapsothérapie étant rejetée, on décide un traitement par les sels d'or et la cure hygiéno-diététique ordinaire. On entreprend une série de crisalbine selon la technique et la posologie habituelles : injections hebdomadaires à doses croissantes de 0 gr. 10, 0 gr. 15, 0 gr. 20 et 0 gr. 25. Cette dernière dose n'est pas dépassée. Dose totale de 3 grammes.

En novembre 1930, amélioration : retour des forces, augmentation du poids. La malade reprend son travail, se soignant avec de l'extrait de foie de morue et des suppositoires créosotés.

Avril 1931 : aspect floride. Rien à l'auscultation. Le voile gauche s'est éclairci. — Une nouvelle série de crisalbine est faite par prudence et suivant le désir de la malade. On observe une progression plus lente : on répète deux fois les doses de 0 gr. 10, de 0 gr. 15 et de 0 gr. 20 et on continue à 0 gr. 25 chaque semaine. Neuf injections hebdomadaires sont ainsi pratiquées jusqu'au 12 juin où le total atteint est de 1 gr. 65.

Le 12 juin, on constate : pâleur, subictère, décoloration des muqueuses, lassitude. L'auscultation et la radiographie n'expliquent pas cette transformation. Urines normales. Rate non percevable. Ni angine, ni stomatite, ni diarrhée, ni purpura ou hémorragies. Le traitement est suspendu.

Le 20 juin les règles apparaissent : abondance anormale et asthénie concomitante. Pâleur accrue. Ni adénopathies, ni purpura, ni signes bucco-pharyngés. Souffle anémique au cœur. — Temps de coagulation : 9 minutes; caillot rétractile : pas de sédimentation, pas de redissolution secondaire du caillot. Temps de saignement : 6 minutes et demie. Formule sanguine : Hématies : 2.550.000; leucocytes : 3.100; hémoglobine : 45 %; polynutrophiles : 20; monocytes : 31; lymphocytes : 49; éosinophiles : 0; pas de myélocytes. — Urée : 0 gr. 35 par litre. — Bordet-Wassermann négatif.

Traitement : Sérum hémopoïétique (2 ampoules par jour en ingestion) et foie de veau cru. Résultat nul.

Le 8 juillet : hématies : 1.966.000; leucocytes : 2.500; hémoglobine : 35 %; polynucléophiles : 12; monocytes : 33; lymphocytes : 55; pas de myélocytes, ni d'éosinophiles.

Le 10 juillet : nouvelle métrorragie très abondante. La malade est alitée et prostrée. Aucune hémorragie cutanéomuqueuse, ni viscérale, par ailleurs. Pas d'adénopathies; mais haleine fétide. Il existe un certain degré de gingivite et de stomatite, non ulcéreuses cependant.

Le 15 juillet : hématies : 1.800.000; leucocytes : 1.650; hémoglobine : 30 %; polynucléophiles : 7; monocytes : 35; lymphocytes : 58. Pas d'éosinophiles, ni myélocytes, ni hématies nucléées.

La malade meurt le 10 juillet. Pas d'autopsie.

Leucopénie : 3.100; neutropénie : 20 %. Anémie moyenne : 2.550.000. Temps de saignement allongé : 6 m. 30 s. Métrorragies. Crisalbine : 2^e série, 1 gr. 65 en 9 semaines.

Observation LXVI

(ACHARD, COSTE et CAHEN, *Soc. Méd. des Hôp.*, 1932)

Purpura hémorragique avec agranulocytose terminale.

Mme C... 48 ans, couturière, est suivie depuis le 7 août 1931 à la consultation des rhumatisants, annexée à la clinique de Cochin, pour une polyarthrite chronique frappant surtout les genoux et les petites articulations des mains. Ces accidents se sont installés progressivement sept ans auparavant, et avaient jusque-là été traités par le soufre et l'iode.

Antécédents : A 33 ans, angine diphtérique (?); réactions sériques, arthralgies précédant de peu le rhumatisme actuel. A 38 ans, coliques hépatiques. A 40 ans, cholécystectomie. Pas d'antécédents hémorragiques. Taches rubis et pétéchiés depuis les accidents hépatiques.

Bordet-Wassermann, Hecht et Kahn négatifs. Vernes ϕ : 33. — Formule leucocytaire normale. Jusqu'en janvier 1932, la malade est traitée par l'autosérothérapie, vaccins, et enfin une série de 10 piqûres hebdomadaires de 0 gr. 10 de crisalbine qui la fatiguent sans l'améliorer.

A partir du 8 janvier, elle reçoit 3 injections d'Ixium (50, 100 puis 150 microgrammes). La 3^e engendre des malaises avec vomissements, asthénie et entraîne une exacerbation des douleurs telle qu'on cesse le traitement.

On reprend l'aurothérapie : une injection de 0 gr. 10 de crisalbine et deux injections de 0 gr. 25 de solganal B sont bien supportées.

A ce moment : Hématies : 5.100.000; Hémoglobine : 90 %; leucocytes : 3.200; neutrophiles : 78; éosinophiles : 4; grands mono : 1; moyens mono : 11; formes de transition : 6.

Par la suite, la malade reçoit les 22, 25 et 29 janvier une dose de 0 gr. 25 de solganal, bien supportée.

En février : 8 injections de 0 gr. 25 de solganal, suivies de légères démangeaisons et, sur les membres inférieurs, de quelques éléments prurigineux cédant à l'ingestion d'hyposulfite de magnésium.

Examen de sang semblable au précédent.

En mars : 2 injections de 0 gr. 25 de solganal.

Le 8 mars : Hématies : 3.900.000; hémoglobine : 80 % leucocytes 2.200; neutrophiles : 65; éosinophiles : 6; moyens mono : 25; grands mono : 3; formes de transition : 1.

Le 11 mars, hospitalisation d'urgence : purpura généralisé hémorragique, corps entièrement recouvert d'ecchymoses, certaines de dimensions gigantesques. Les cicatrices anciennes sont devenues ecchymotiques.

Epistaxis, gingivorragies, hémorragies sous-conjonctivales. — Bulles purpuriques, analogues à des petits grains de raisin noir, sur les lèvres, la langue et la face interne des joues. Pas d'hématurie, ni métrorragies, ni hémorragies digestives. — Rate et ganglions normaux. — T. A. = 14-9,5. — Température : 37°-38°, irrégulière.

Le 11 mars : Hématies : 4.240.000; hémoglobine : 85 %; leucocytes : 3.600; neutrophiles : 74; éosinophiles : 5; moyens mono : 18; lymphocytes : 2.

Signe du lacet rapidement et fortement positif. Temps de saignement : supérieur à 36 minutes. — Temps de coagulation : 17-20 minutes. Caillot irrtractile. Plaquettes non numérées.

On fait une transfusion (groupe IV) limitée à 100 cc., en raison des difficultés d'injection. Anthéma, chlorure de calcium, arrhé-mapectine; boissons glacées.

Nouvelle transfusion, 48 heures après : 400 cc. Même traitement annexe. On ajoute des extraits de plaquettes (coagulène) sous la peau.

Après la transfusion : 39°4. Les hémorragies cessent, la malade se sent mieux mais présente un léger subictère.

Le 16 mars : Hématies : 2.380.000; hémoglobine : 60 %; leucocytes : 2.260; neutrophiles : 22; éosinophiles : 2; moyens mono : 54; grands mono : 4; lymphocytes : 18.

Le 17 mars : les hémorragies reprennent, abondantes. Céphalée. Raideur de la nuque, exagération des réflexes, Babinski bilatéral signant une hémorragie méningée.

Le 18 mars : troisième transfusion (400 cc.). Coma, puis mort.

Leucopénie : 3.600; neutropénie : 22 %. Anémie moyenne : 2.380.000. Temps de saignement et de coagulation augmentés.

Purpura, épistaxis, gingivorragies, hémorragies sous-conjonctivales. Ce cas représente un état de transition entre les syndromes purpuriques et les syndromes agranulocytaires. Les auteurs se demandent quel a été le rôle de l'ixium dans la production de la leucopénie. — Solganal : 3 gr. (2^e série).

Observation LXVII

(ANGERAS et GINSBOURG, *Le Sang*. 1932)

Aleucie hémorragique mortelle.

Jeune fille, 19 ans, vue en 1929 pour furonculose et insuffisance hépatique légère. — Rougeole à 4 ans, varicelle à 15 ans. Réglée à 15 ans. Parents vivants et bien portants. Sa mère a eu 6 enfants et 2 fausses couches.

En décembre 1930, consulte le Dr Chabaud, pour troubles respiratoires : tuberculose pulmonaire bilatérale à localisation apexienne à maximum droit, légère fièvre, amaigrissement de 3 kgs. La chrysothérapie est mise en œuvre. Injections intraveineuses de crisalbine du 4 avril au 14 août 1931 : total de 10 gr. 05. La malade reprend en septembre son métier de dactylographe, cliniquement guérie et radiologiquement améliorée.

En 1932, cure de consolidation de janvier à fin mars, sans accidents. C'est alors que, soudainement, Mlle H... est prise de fatigue, fièvre, dysphagie. Le laryngologiste (Dr Mérine) constate, le 30 mars, une angine ulcéro-nécrotique avec infiltration hématique des loges amygdaliennes et nous demande de suivre la malade. Le même jour, apparition d'hémorragies abondantes, bucco-nasales, utérines. 40°, pouls à 120. Pâleur, dyspnée. Rien à l'auscultation. Légère sédation par glace sur le ventre. Le 1^{er} avril, état stationnaire. Tension : 10-7. Pas d'éruption cutanée. Foie et rate normaux. Légère diarrhée. Urines normales. Le 4, hémoculture qui restera négative. Le 6 au matin : 2.120.000 hématies; hémoglobine : 40 %; V. G. = 0,94; 4.000 leucocytes; 1 % neutrophiles; 1 % éosino; 70 % lympho; 12 % moyens mono; 16 % monocytes. A midi : transfusion de 200 cc. de sang citraté (groupe IV). Le 7, transfusion de 180 cc. de sang pur du même donneur : l'hémorragie paraît jugulée. Le soir, à 6 h., 5.620.000 hématies, 45 % d'hémoglobine; 500 leucocytes, dont 6 % polynéutros et 94 % petits lymphos. Temps de saignement : 8 minutes. Temps de coagulation sur lame : 15 minutes. Nouvelle hémoculture négative. La pléthore globulaire ne dure pas, et le 9 au matin : 1.500.000 hématies; 30 % d'hémoglobine; 600 leucocytes dont 3 % de polynéutros et 97 % de lympho. La malade meurt dans la soirée, en pleine connaissance, et en hyperthermie à 41° 5 depuis 3 jours. — Pas d'autopsie.

Leucopénie : 4.000; neutropénie : 1 %. Anémie intense : 1.500.000. Epistaxis, gingivorragies, métrorragies. Crisalbine : 2^e série.

Observation LXVIII

(R. COURTOIS, *Rev. belge de la Tub.*, 1933)

Anémie aplastique hémorragique mortelle.

Un malade, bilatéral excavé, apyrétique, d'état général médiocre, présentant des sédimentations de 8 millimètres, puis de 3 mm. 5, recut de mars à juillet 1932, 2 gr. 40 de crisalbine, par injections hebdomadaires de 0 gr. 05, 0 gr. 10, 0 gr. 15. Après un mois de repos, la crisalbine qui a toujours été très bien supportée, est reprise de la même manière. A la fin d'octobre, le total d'or est de 3 gr. 60; mais la température monte à 36° le soir; un peu de diarrhée, céphalée, vertiges, gencives saignantes, muqueuses décolorées, pâleur. Sédimentation : 157 millimètres. Une numération globulaire donne 1.300.000 globules rouges, 3.200 globules blancs. Le malade meurt au début de novembre, en quinze jours de temps. Pas d'autopsie.

Leucopénie : 3.200; anémie intense : 1.300.000. Gingivorragies. Crisalbine : 3 gr. 60 (2^e série). — Observation très incomplète, dont nous n'avons trouvé que cette analyse. Hinault et Mollard la classent parmi les syndromes agranulocytaires.

Observation LXIX.

(ARMAND-DELILLE, GAVOIS et BAYLE,

Rev. franç. de Pédiatrie, 1933)

*Intoxication aurique grave malgré de faibles doses;
manifestations cutanées et modifications sanguines.*

Simone L..., 14 ans, entre le 25 mai 1932 pour tuberculose pulmonaire. — Parents bien portants. — Rougeole et végétations adénoïdes dans les premières années. On note l'apparition d'urticaire à la suite d'ingestion d'œufs ou de poisson. — Température : 38°6. — Poids : 49 kgr. 600.

Atteinte du sommet droit (tiers supérieur) sans cavité visible. Bacilles de Koch abondants. Un pneumothorax est commencé le 30 mai. Le poids augmente jusqu'au 20 juin, puis décroît à 48 kgr. 500 : apparition de lésions gauches, le 26 juillet on bilatéralise le pneumothorax. Collapsus satisfaisant des deux côtés.

Le 22 juillet, on commence la crisalbine en injectant 0 gr. 05, les 5 et 12 août : 0 gr. 10; les 16 et 26 août et le 2 septembre : 0 gr. 15. On arrive à la dose totale de 0 gr. 70 sans noter ni albuminurie, ni diarrhée. Le poids est tombé à 43 kgr. 600 le 15 septembre.

Le 14 septembre apparaît une angine érythémateuse sans fièvre, ni signes fonctionnels avec éruption à la face. Lèvres œdématisées qui se couvrent de phlyctènes, puis d'ulcérations. Sur le cou : large placard urticarien. Eruption plus discrète sur la poitrine, l'abdomen et les membres inférieurs. Ces placards sont surélevés, rosés, prurigineux, suivis de desquamation dix jours après. Celle-ci, fine et furfuracée à la face, squameuse au dos est achevée le 15 octobre.

Du 4 au 9 septembre, des métrorragies apparaissent, puis du 15 au 20, alors que les règles précédentes étaient du 20 au 25 août. En même temps, éléments purpuriques petits aux membres inférieurs, face interne des jambes surtout, laissant des cicatrices pigmentées.

Le 1^{er} octobre : 0 gr. 15 de crisalbine. Le 3 : diarrhée et vomissements, légère angine érythémateuse, conjonctivite et nouvelle métrorragie.

Le 6 octobre : temps de saignement : 11 minutes; temps de coagulation : 12 minutes; signe du lacet négatif.

Hyperglobulie : 5.315.000 hématies. Hémoglobine : 90 %.

Leucopénie : 4.040 leucocytes. Plaquettes diminuées.

Neutrophiles : 3; éosinophiles : 17; basophiles : 1; monocytes : 43; lymphocytes : 2; myélocytes : 31.

On fait de l'héparmone et de la colloïdogénine. L'éruption s'atténue peu à peu. Elle a disparu le 13 octobre. A cette date, panaris du médius droit qui, incisé, guérit vite : coexistence d'un gros ganglion axillaire droit.

Le 20 octobre : quelques ganglions carotidiens, sous-maxillaires et inguinaux.

Le 18 octobre : Hématies : 4.185.000; hémoglobine : 80 %; leucocytes : 13.320. L'épreuve de la spléno-contraction ne donne rien. — Formule : polynéutrophiles : 79; éosinophiles : 8; monocytes : 10; lymphocytes : 0; formes de transition : 3.

Le 7 novembre : Hématies : 5.610.000; hémoglobine : 75 %; leucocytes : 9.920; polynéutrophiles : 74; éosinophiles : 3; monocytes : 13; lymphocytes : 4; formes de transition : 6.

Le 5 décembre : leucocytes : 8.760; polynéutrophiles : 53; éosinophiles : 5; monocytes : 34; lymphocytes : 1; formes de transition : 5; basophiles : 1; cellules de Türk : 1.

Poids, le 13 octobre : 39 kg. 750.

Leucopénie : 4.040; neutropénie : 3 %. Pas d'anémie, mais purpura et métrorragies. Une éruption urticarienne a précédé les troubles. Crisalbine : 0 gr. 70, puis 0 gr. 15. — Pour les auteurs « l'apparition du panaris aurait eu une influence heureuse sur l'augmentation des granulocytes ».

Observation LXX.

(AMEUILLE, KUDELSKI et JOSEPH, *Soc. Méd. des Hôp.*, 1933)

Aleucie hémorragique d'apparition retardée. Mort.

G..., 22 ans, tailleur, originaire d'Europe centrale. Tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire bilatérale. B. de Koch dans les crachats. Crisalbine est commencée le 23 novembre 1932, au Centre de Triage de Cochin. Première série de 10 grammes : 2 injections de 0 gr. 50 par semaine. Très bien supportée. Amélioration clinique et radiologique : le malade peut continuer son métier. — Seconde série commencée le 1^{er} avril 1933, un mois et demi après la fin de la précédente : 5 injections de 0 gr. 50, irrégulièrement pratiquées, le 1^{er}, 22 et 29 avril, le 8 et 13 mai. Quelques jours après les dernières injections (2 gr. 50 au total, dans cette 2^e série), petits accidents hémorragiques divers, mais discrets : ne retiennent pas l'attention du malade. Petites épistaxis, quand le malade se mouche; gingivorragies, quelques taches purpuriques; grosse hémorragie après une avulsion dentaire. Au bout de deux mois, état général altéré. Entre à l'hôpital le 13 juillet 1933. A ce moment : grande anémie, pâleur, décoloration des muqueuses; asthénie, dyspnée d'effort, amblyopie, céphalée et vertiges. Légères épistaxis, gingivorragies, taches purpuriques. Tendance aux ecchymoses; halo hémorragique aux points d'injection. — Souffle systolique de la pointe; pouls à 120, T. A. : 10 5. — Anorexie, vomissements. Foie et rate normaux. 37°4. Etat pulmonaire inchangé.

Le 19 juillet : 1.260.000 hématies; 2.000 leucocytes; 150.000 plaquettes; 60 % d'hémoglobine. Polyneutrophiles : 8; éosinophiles : 2; lymphocytes : 58; mononucléaires : 32. Pas d'hématies nucléées, ni de myélocytes.

Temps de saignement : 6 minutes. Temps de coagulation : 8 minutes. Irrétractilité et redissolution du caillot. Signe du lacet positif.

Le 22 juillet : 1.220.000 hématies; 3.500 leucocytes; 42.140 plaquettes. Polyneutrophiles : 10; éosinophiles : 1; lymphocytes : 65; mononucléaires : 21; myélocytes : 1.

Examens les 25, 29 juillet, 1^{er}, 3 et 6 août : 680.000 à 1.300.000 hématies; 1.540 à 4.300 leucocytes; 52 à 54.000 plaquettes. Polyneutrophiles : 11 à 35; éosinophiles : 1 à 2; lymphocytes : 35 à 60; mononucléaires : 21 à 27; myélocytes : 2 à 6.

Inefficacité de l'hépatothérapie de la méthode de Castle, des injections d'extrait médullaire et du nucléinate de soude. Transfusion de 150 cc. (groupe IV) : 40° et délire suivent. Le 3 août, radiothérapie sur les épiphyses supérieures du fémur : 3 heures après, quelques hématies nucléées et 6 % de myélocytes. Réaction transitoire, disparue le lendemain.

Aggravation des signes cliniques, 39°. Pas d'autres hémorragies, délire. Mort par syncope le 6 août, deux mois et demi après le début des premiers accidents. A ce moment : 680.000 hématies.

Autopsie. — Lésions ulcéro-nodulaires bilatérales avec œdème discret des bases. Cœur pâle et flasque. Rate : 170 gr. Foie : 1.500 gr. Aspect normal des viscères.

Moelle osseuse : sèche, comme déshabitée. Pauvreté en cellules : pas de polynucléaires adultes : parmi les myélocytes, grande proportion d'éosinophiles.

Leucopénie : 1.540; neutropénie : 8 %. Anémie extrême aplastique : 680.000. Thrombopénie. Discordance entre l'accentuation de l'anémie et l'augmentation relative des granulocytes. Crisalbine : 2^e série, 2 gr. 50.

Observation LXXI

due à l'obligeance du docteur W. JULLIEN, de Pau

(Soc. Méd. des Hôp., 1934)

Aleucie hémorragique. Evolution favorable.

Mlle R., 31 ans, adressée le 2 décembre 1932, par le Dr Lowys, de Sancellemoz. Grande, maigre, pâle, malade depuis 10 ans. Ne se fait soigner qu'en octobre 1928 : phrénicectomie droite. Depuis toujours, il existe des troubles digestifs sévères dus à une ptose généralisée gastro-intestinale sur laquelle se greffe un état nerveux indubitable.

Condensation du lobe supérieur droit : râles fins à ce niveau. Au sommet gauche, quelques taches calcifiées. 10 expectorations paucibacillaires par jour. Température normale.

Début de la crisalbine le 5 janvier 1933 : une injection tous les quatre ou cinq jours. On va peu à peu jusqu'à 0 gr. 35 avec un total de 6 grammes le 24 avril. Amélioration manifeste d'abord. Progressivement apparaît une constipation rebelle et le 5 mai, dix jours après la cessation du traitement, petite réaction focale : toux, expectoration, fatigue, langue saburrale. La malade se met au lit et nous apprend, incidemment, que depuis quelques jours elle pré-

sente sur le corps des ecchymoses. On prescrit aussitôt deux ampoules d'hépatrol par jour et des injections intra-musculaires d'arrhémapectine.

Le 10 mai 1933 : leucopénie : 1.550 leucocytes, avec lymphocytose : 81 %; polynéutrophiles : 17 %. Hématies : 2.377.000. Hémoglobine : 65 %. Petites taches ecchymotiques à la lèvre supérieure et dans la bouche (face interne de la joue). Température : 37°-38°.

Le 12 mai : nucléinate de soude commencé. Pyoformine. Tension artérielle : 14,5-8,5. Temps de saignement, de coagulation et de rétractilité du caillot normaux. Urée sanguine : 0 gr. 25. Taches ecchymotiques aux mollets, aux mains, aux genoux. Pouls : 120. Léger suintement nasal et gingival depuis le 9 mai.

Le 14 mai : vellétés de règles qui s'arrêtent aussitôt.

Le 15 mai : 930 leucocytes; 12 % de neutrophiles; 84 % de lymphocytes.

Le 17 mai : prostration, pâleur, fatigue. Transfusion de 100 cc. d'un donneur groupe III. Peu après, urticaire discret au front, à la lèvre inférieure, à l'avant-bras. Pas de nouvelles taches ecchymotiques. Chaque injection intra-musculaire est cerclée d'une large auréole bleue (signe de Koch). Bien être de la malade.

Le 19 mai : épistaxis et gingivorragies reprennent. Leucocytes : 1.240; neutrophiles : 22 %; lymphocytes : 75 %.

Le 20 mai : Transfusion 100 cc. (sang maternel) : 40° le lendemain. Signe du lacet très fortement positif. Epistaxis et gingivorragies continuent.

Le 23 mai : épistaxis importante nécessitant un tamponnement. Hépatrol : 2 cc., et arrhémapectine intra-musculaire.

Le 24 mai : apparition des règles, très abondantes. Anthéma qui semble bien agir. Tension artérielle : 14-9.

Le 26 mai : transfusion 100 cc. (frère, groupe IV). Situation inchangée, abattement. Gencives et lèvres décolorées. Les dents prennent une teinte gris ardoisé. Langue saburrale.

Le 31 mai : transfusion 100 cc. (frère). Essai de radiothérapie sur les genoux.

Le 2 juin : troubles oculaires. Fine hémorragie sur la partie inféro-externe de la rétine. Hémorragie plus importante sur la région inféro-interne. — Hématies : 2.346.000. Leucocytes : 3.100, dont 26 % de neutrophiles et 73 % de lymphocytes. Hémoglobine : 50 %.

Le 4 juin : transfusion 100 cc. (frère).

Le 5 juin : gros placards d'urticaire, persistant plusieurs jours.

Le 9 juin : transfusion 100 cc. (premier donneur, III^e groupe). Aussitôt après petits éléments d'urticaire sur la lèvre supérieure et le menton.

Le 11 juin : tache visuelle à gauche.

Le 14 juin : 44 % de neutrophiles et 54 % de lymphocytes.

Le 19 juin : transfusion 120 cc. (donneur du groupe III). Aus-

sitôt après, éléments d'urticaire aux mêmes endroits que précédemment. Signe du lacet net. Disparition du signe de Koch.

Le 22 juin : grossés ménorragies. Anthéma. Gastréma. Injections d'acides aminés (hémostra).

Le 28 juin : 4.340 leucocytes; 40 % de neutrophiles; 55 % de lymphocytes. Hématies : 1.705.000. Hémoglobine : 50 %.

Le 2 juillet : transfusion 160 cc. (frère). Grosse poussée de fièvre à 40°; vomissements, malaises toute la journée.

Le 5 juillet : taches visuelles œil gauche. Urticaire aux jambes. Température en baisse : 37°6-37°-7. La malade s'alimente.

Le 12 juillet : transfusion 160 cc. (premier donneur). Emgé intramusculaire, pas d'élévation de température au-dessus de 38°2. Malaises une demi-heure après. Pendant trois heures léger gonflement de la lèvre et petit élément ortié sur la jambe.

Le 16 juillet : transfusion 160 cc. (frère), précédée d'une injection intraveineuse d'Emgé, malaises pendant la transfusion, sensation d'étouffement l'après-midi, 38°2.

Le 26 juillet : signe du lacet très faiblement positif. Depuis le 21, prise quotidienne de caséinate de fer et de cuivre; et reprise de l'hémostra le 1^{er} août. L'appétit revient, la température se stabilise. Les forces reviennent. Joues, lèvres et gencives reprennent leur teinte normale. Petite ecchymose de la main. Les injections d'hépatrol sont recommencées.

Le 4 août : la malade vient se faire examiner. Elle a engraisé de 6 kgr. depuis le 5 mai. Rien de nouveau aux poumons.

Le 5 août : transfusion 140 cc. (frère) précédée d'Emgé intraveineux, suivie de la prise d'éphédrine. Troubles très atténués : palpitations, lassitude, légère céphalée.

Le 10 août : 2.487.000 hématies; 6.200 leucocytes; 42 % neutrophiles; 53 % lymphocytes; 4 % d'éosinophiles; 1 % de grands mononucléaires.

Le 26 août : signe du lacet presque négatif, deux ou trois taches punctiformes.

La formule leucocytaire restant encore anormale, on fait 5 séances de radiothérapie sur les genoux avec chaque fois une dose de 1 H. Le lendemain, euphorie caractéristique et amélioration de la formule : 53 % de neutrophiles; 45 % de lymphocytes; leucocytes : 5.270; hématies : 3.741.000; hémoglobine : 75 %.

leucopénie : 930; neutropénie : 12 %. Anémie intense : 1.704.000. Purpura, épistaxis, gingivorragies, métrorragies, hémorragie rétinienne. Crisalbine : 6 gr. en 4 mois.

Observation LXXII.

(PATTE, thèse Paris, 1934)

Agranulocytose mortelle.

Mlle C..., 47 ans, entrée à Cochin le 14 décembre 1933. Allochrysine en 1930 pour tuberculose pulmonaire : accidents cutanés; puis en 1932 : stomatite après reprise de l'allochrysine. En octobre 1933, 5 ou 6 injections du même médicament.

Le 1^{er} décembre : 37°2-39°, malaise, courbature. Accalmie après deux jours.

Le 6 décembre : 39°-40°; stomatite, dysphagie. Légère épistaxis. Diarrhée. Pâle, prostrée, dyspnéique, 39°, pouls faible à son entrée, le 14. Stomatite ulcéro-nécrotique, putrilagineuse du voile, langue, lèvres et joues. Lésions non saignantes, ni fétides. Pas d'adénopathie. Anite ulcéreuse. Albuminurie. Foie gros. Rate normale. Souffle systolique mésocardiaque. Peu de signes pulmonaires. Le 14 au soir : 39°4. — Le 15 : 39° 7, 250 cc. d'urine. Syncope à 11 h. 30. Décès à 13 h. Autopsie impossible.

Le 14 décembre : prélèvement de gorge : germes banaux. — Hémoculture négative. — 1.735.000 hématies, 70 % d'hémoglobine, 1.000 leucocytes, 20 neutrophiles; 30 lymphocytes; 50 moyens mononucléaires. — Poikilocytose et anisocytose.

Le 15 : 1.440.000 hématies; 70 % d'hémoglobine; 600 leucocytes; absence de plaquettes. Eosinophiles : 2; métamyélocytes : 2; myélocytes neutrophiles : 2; cellules souches : 2; formes de transition : 2; mononucléaires : 90 dont 20 lympho, 32 grands mono, 30 moyens mono et 8 cellules altérées.

Leucopénie : 600; neutropénie : 0. Anémie intense : 1.440.000. Epistaxis. Accidents cutanés à une série précédente. Allochrysine : 3^e série.

Observation LXXIII.

(CHALIER, PLAUCHU, BADINAND, *Lyon Médical*, 1934)

Syndrome agranulocytaire mortel.

: Mlle F..., 17 ans, envoyée le 16 août 1933 dans le service du Dr Chaliier, pour température à 40°, avec angine à points blancs, faisant suspecter la diphtérie.

Bonne santé jusqu'en janvier 1932. A ce moment, baisse de l'état général. Le Dr Barjon trouve des signes discrets de tuberculose pul-

monaire à un sommet, avec un voile à la radioscopie : forme fibro-caséuse du sommet droit. Cure d'altitude, traitement par la teinture d'iode : amélioration progressive jusqu'en mars 1933. Le poids augmente. Les signes physiques, radiologiques et stéthacoustiques diminuent.

En mars 1933 : amaigrissement, toux. Repart à la campagne et suit un traitement par les sels d'or : jusqu'au 1^{er} juillet 1933, la malade n'a jamais saigné : ni épistaxis, ni hémoptysie. Non déglobulisée. Foie non perceptible.

Le 1^{er} juillet, 0 gr. 05 de crisalbine; le 8, 0 gr. 10 et ainsi progressivement en augmentant de 0 gr. 05 par semaine, une injection par semaine jusqu'au 10 août où l'on fait 0 gr. 30 de crisalbine; soit un total de 1 gramme en 40 jours.

Le 14 août 1933, à 11 heures du matin, brusquement, céphalée très violente, courbature avec asthénie, épistaxis abondante et plusieurs vomissements bilieux. Température : 40. Dès ce moment, la malade se plaint de la gorge.

Le 15 août, même tableau. Etat général grave avec angine rouge, pas de nouvelle épistaxis. Le 16 août, aggravation, points blancs sur les deux amygdales. On craint la diphtérie et on l'amène dans le service.

A l'entrée, malade somnolente, répondant difficilement. Etat général très grave, 40°, pouls à 140. Pas d'hémorragie.

Gorge uniformément rouge avec petites fausses membranes sur les deux agmydales. — Le 17 au matin, quatrième jour de la maladie, la malade est dans un coma complet et ne répond plus aux questions. Respiration ample et lente. 41°, pouls instable, très accéléré, 140-180. Signes locaux très aggravés. Sur les deux amygdales, enduit grisâtre sur un fond ulcéré, à allure d'angine ulcéro-nécrotique, sans caractère d'extension. Dépôt fuligineux sur les gencives sans stomatite vraie : examen bactériologique des exsudats négatifs; ni Loeffler, ni pneumocoques. Adénopathie sous-maxillaire discrète, bilatérale.

Cœur : très rapide. Poumons : obscurité des sommets sans râles. Pas d'épanchement. Le foie déborde d'un travers de doigt. Rate non perceptible.

Pas de signes méningés. Liquide céphalo-rachidien normal. Réflexes très diminués aux membres inférieurs. Pas de Babinski. Réflexes pupillaires normaux. Une hémoculture reste négative.

Mort le 17 août au soir, avec 42°.

On n'a pu pratiquer de numération globulaire. Un frottis, fait 2 heures avant la mort, donne :

Polynéutro : 1; myélocyte éosinophile : 1; lymphocytes : 23; moyens monos : 63; grands monos : 8; éléments mononucléés écrasés : 4.

Le rapport $\frac{\text{globules blancs}}{\text{globules rouges}}$ est abaissé à $\frac{1}{6.500}$ au lieu d'être de :

$\frac{1}{700}$.

Autopsie. — Faite le 18 août. Adhérences des deux sommets, ni pleurésie, ni ascite. Pas d'hémorragies viscérales. Intestin normal macroscopiquement. Tuberculose fibro-caséuse des sommets : petits nodules confluent nombreux, quelques petites cavernes. Lésions anciennes fibreuses du sommet droit. Pas de lésions granuliques. — Foie : 1.210 gr. sans lésions visibles. Rate : 200 gr. — Sur-rénales sans hémorragies. — Reins normaux. — Cœur et aorte normaux. — Tous les organes présentent de grosses lésions cadavériques.

Examen histologique. — Pas de polynucléaires sur la coupe du foie et des reins. Ganglions trachéo-bronchiques : énorme dilatation vasculaire, disparition des centres germinatifs, corticale se confondant avec la médullaire. Lymphocytes et éléments du réticulum. Pas de polynucléaires. Aucun élément anormal, pas de points de reviviscence myéloïde.

Moelle osseuse costale : réticulum intact, très nombreux leucocytes granuleux, neutrophiles, polynucléaires et myélocytes. Assez nombreux éosinophiles : polynucléaires et surtout myélocytes éosinophiles. On ne peut affirmer la présence de myéloblastes. Hématies nucléées et non nucléées. Ces détails permettent d'affirmer l'activité médullaire qui fait tout l'intérêt de cet examen histologique.

Leucopénie : rapport $\frac{\text{hématies}}{\text{leucocytes}} = 6.500$ au lieu de 700.
Neutropénie : 1 %. Epistaxis. Angine rouge, puis pseudomembraneuse, puis ulcéro-nécrotique. Crisalbine : 1 gr. en 40 jours. Moelle osseuse paraissant fonctionner.

c) Syndromes agranulocytaires associés à une grande insuffisance hépatique.

Observation LXXIV

(BRAILLON, *Le Sang*, 1934)

Agranulocytose et ictère grave.

Homme, 34 ans, entre le 7 mai 1932, pour tuberculose remontant à trois mois. La clinique et l'examen radiologique révèlent une infiltration et plusieurs petites cavernes de la partie moyenne du poumon droit et une pleurésie séro-fibrineuse à gauche. L'expectoration et le liquide pleural contiennent des B. K. Amaigrissement, anorexie, ventre ballonné, foie douloureux et gros. Température oscillant entre 38°5 et 39°5. Du 27 mai au 17 juin : 7 piqûres de crisalbine (0 gr. 10, 0 gr. 25 et 5 de 0 gr. 50). La température baisse

un peu, mais coliques intenses à la fin de mai. Ni diarrhée, ni autre symptôme d'intolérance. Le 17 juin on fait la dernière piqûre de 0 gr. 50, soit au total 2 gr. 85. — Le 18 au soir : 40°4, malade abattu. — Le 20 juin : ictère léger fonçant rapidement. Agitation, délire, mouvements incessants et peu amples des membres. Ventre ballonné avec circulation collatérale : on y remarque une douzaine de bulles, grosses comme des pois, contenant un liquide citrin et entourées d'une auréole purpurique large. — Ulcérations peu profondes, atones, ne saignant pas, sur la moitié postérieure du voile du palais. Pas d'hémorragies apparentes, ni purpura. — Signe du lacet positif. Malade prostré, délirant. Urines rares, albumineuses, riches en pigments. Température : 39°2.

Examen du sang : 3.250.000 hématies ; 1.600 leucocytes ; 0 neutrophile ; 3 éosinophiles ; 36 monocytes ; 4 lymphocytes ; 28 hématies nucléées ; restes nucléaires : 29. Plaquettes non numérées, semblent en nombre normal. — Mort le même jour, au soir, 12 heures après le début de l'ictère.

Autopsie. — Pleurésie gauche. Bloc caséux avec cavernes à droite. — Un litre de liquide péritonéal. — Rate rouge et molle de 170 gr. Foie blanc jaunâtre avec plages rouge pourpre à la coupe (type « foie porphyre »).

Moelle osseuse : ni polynucléaires, ni myélocytes neutrophiles. Quelques éosinophiles, surtout des monocytes et des lymphocytes.

Foie : lésions dégénératives étendues, et hyperplasie nodulaire.

Rate : corpuscules de Malpighi peu nombreux, forte réaction lymphoïde.

Voile du palais : épithélium nécrosé à la surface ; quelques cellules mononucléées représentant la réaction cellulaire.

Les bulles de l'abdomen contiennent des cellules mononucléées.

Leucopénie : 1.600 ; neutropénie : 0. Anémie légère 3.250.000. Signes nerveux, ictère, pas d'hémorragies. Hépatite dégénérative. Absence de granulocytes dans la moelle. Crisalbine : 2 gr. 85 en 8 piqûres.

d) Syndromes agranulocytaires associés à des états leucémiques.

Observation LXXV.

(BRAILLON, *Le Sang*, 1934)

Leucocytose pseudo-leucémique mortelle.

Homme, 32 ans, entre le 8 octobre 1932. Les examens clinique et radiologique montrent des lésions infiltrées de la moitié supérieure

du poumon droit et de nombreux nodules dans la moitié supérieure à gauche. Foie déborde de trois travers de doigt. Tous les autres appareils sont normaux. — Pas d'antécédents hémorragiques personnels ou héréditaires. Malade abattu, amaigri. Température entre 38° et 39°.

Le 13 octobre un traitement par la crisalbine est institué : 7 piqûres de 0 gr. 50 du 13 octobre au 4 novembre, soit 3 gr. 50 au total. — Une radiographie, le 17 novembre, montre une extension des lésions à gauche et une caverne au sommet droit. Les piqûres sont suivies de fortes réactions thermiques; les 2 et 3 novembre : 38°5. — Après la dernière injection le 4 novembre : 39° à 40°. — Le 11 novembre : 40°5. — Malade pâle et abattu. Diarrhée abondante. Ni angine, ni purpura, ni ictère, ni albumine, ni pigments biliaires. Foie débordant de quatre travers de doigt. Rate non percutable. — Un examen du sang montre 1.600 leucocytes, avec 1 % de neutrophiles; pas d'éosino. Temps de saignement : 2 et 3 minutes. Signe du lacet négatif. Temps de coagulation : 8 à 10 minutes.

De 11 au 18 novembre, on prescrit de l'extrait hépatique buvable et des injections d'extrait médullaire à fortes doses. Les leucocytes et les neutrophiles augmentent lentement puis rapidement. Le 21 novembre : 71.000 leucocytes avec 81 % de neutrophiles. Réaction myéloïde atténuée; pas d'éosinophiles. — Du 23 novembre au 7 décembre les leucocytes restent aux environs de 35.000; la température reste autour de 39° 5. Malade très abattu; la diarrhée persiste, mais moins intense. Apparition de muguet buccal. La tuberculose pulmonaire semble évoluer. — Les 7 et 8 décembre : demi-coma; le malade reçoit 3 ampoules d'extrait médullaire. Les leucocytes passent de 36.000 à 75.000 le 9 décembre. Mort le 9 décembre.

Autopsie. — Cavernes confluentes dans le lobe supérieur droit, nodules dans le lobe moyen. A gauche : nodules et petite caverne à l'extrême sommet. — Epanchement séro-fibrineux à gauche. — Foie : 1 kgr. 775. — Rate : 120 gr. — Ventricule gauche hypertrophié.

Examen de la moelle osseuse (Pr Cailliau) : hyperplasie myéloïde, myélocytes neutrophiles extrêmement nombreux. Plasmazellen assez nombreux. Myélocytes éosinophiles et basophiles très rares. Hématies nucléées diminuées.

Rate : corpuscules de Malpighi hyperplasiés. Pas de réaction myéloïde.

[Foie : pas de réaction myéloïde.

Examens de sang :

	11 nov.	13 nov.	15 nov.	30 nov.	9 déc.
Hématies.....	3.950.000	—	3.450.000	3.300.000	4.500.000
Leucocytes.....	1.600	6.200	25.600	35.400	75.000
Polynéutro.....	1	18	58	85	87
Métamyéio neutro	0	9	14	0	4
Myélocytes neutro	0	0	7	0	1
Promyélo neutro..	0	0	2	0	0
Eosino	0	0	0	0	0
Baso	1	0	0	0	0
Monocytes.....	67	43	11	12	5
F. de transition...	12	20	5	2	2
Lymphocytes	19	9	3	1	1
Cell. de Turk	0	1	0	0	0

Leucopénie : 1.600; neutropénie : 1 % laissant bientôt place à une leucocytose : 75.000. Réaction myéloïde de la moelle osseuse. Crisalbine : 3 gr. 50 en 7 piqûres. Faut-il penser, comme le remarque l'auteur, que l'extrait médullaire administré ait provoqué un tel développement des leucocytes ?

Observation LXXVI

(COSTE et AMEUILLE, *Soc. Méd. des Hôp.*, 1934)

Leucémie à cellules indifférenciées. Evolution suraiguë.

Homme de 37 ans, atteint de tuberculose pulmonaire diagnostiquée au début de décembre 1933. A la radiographie : cavité du lobe supérieur droit, poumons intacts par ailleurs. Bacilloscopie positive. Le malade subit en ville des injections intra-veineuses de thiosulfate double de sodium et d'or : il en reçoit 3 grammes à raison de 2 injections par semaine : 0 gr. 10 puis 0 gr. 25. Les deux dernières injections sont de 0 gr. 50. La cure est bien supportée au début, mais après la dernière piqûre apparaissent des accidents d'intolérance. Le malade vient alors à l'hôpital Cochin. — A l'examen, on note :

1° Une éruption purpurique sur le tronc, l'abdomen et les membres : pétéchies et petites ecchymoses.

2° Une érythrodermie desquamative de la face.

3° Une stomatite et une angine diffuses, accompagnées de troubles fonctionnels.

4° Température à 40°

5° Foie et rate normaux.

On pense à un syndrome agranulocytaire. — Pendant la nuit, agitation et hémorragie intestinale abondante. Le lendemain à 9 h., état grave. On ne peut prélever de sang à la pipette. On fait un étalement. Le malade meurt peu après. Sur le frottis on note 4 à 8 éléments blancs par champ.

Formule leucocytaire:

Cellules indifférenciées	38
Cellules illisibles, se rapprochant, semble-t-il, des cellules souches	28
Monocytes	19
Lymphocytes	5
Cellules de Türk	6
Myélocytes neutrophiles	2
Cellules de Rieder	1
Neutrophiles	1
Eosinophiles	0,5
Hématies nucléées	1 %
Plaquettes	nombreux amas.

Autopsie. — 24 heures après la mort. Suffusions hémorragiques sous la muqueuse de l'estomac et du cæcum; ganglions mésentériques et périgastriques gros, cyanotiques et mous.

Foie ardoisé : 2 kg. 300.

Rate ardoisée : 265 gr.

Reins et cœur normaux. — Spelunque au sommet droit; splénisation des bases.

Moelle osseuse d'une côte : rouge violacé, très humide, contenant de nombreuses cellules souches, des myélocytes éosinophiles, des hématies nucléées, des mégacaryocytes.

Histologie : Poumons : alvéolite œdémateuse.

Reins : néphrite aiguë : bourrés d'éléments blancs; cellules indifférenciées dans les artérioles.

Foie normal. Rate : contient de grosses cellules à gros noyaux;

Rate : contient de grosses cellules à gros noyaux; vaisseaux remplis d'éléments blancs et de cellules indifférenciées.

Ganglions : quelques follicules tuberculeux anciens : lymphocytes et monocytes à gros noyau dans la trame.

Neutropénie : 1 %. L'évolution suraiguë n'a pu permettre de pratiquer des numérations globulaires. Le diagnostic de leucémie a été confirmé par P.-E. Weil, après examen des frottis. Crisalbine : 3 gr.

Sur 20 cas relatés, 8 paraissent être des agranulocytoses pures; 4 de celles-ci s'accompagnent cependant d'une anémie légère à un moment donné de leur évolution. Parmi les 18 autres, il n'a pas été rencontrés de syndromes agranulocytaires associés seulement à de l'anémie, catégorie décrite par Aubertin et Lévy.

Si nous laissons de côté le cas de Margarot où l'agranulocytose avait disparu au moment de la mort, l'évolution a été fatale dans 15 cas, soit 75 %. D'après Reye, la mortalité générale des syndromes agranulocytaires est de 81 %. Hinault et Mollard indiquent le chiffre de 65 %.

Nous citons pour mémoire, l'observation suivante :

Observation LXXVII

(BRAILLON, *Le Sang*, 1934)

Eruption bulleuse et désordres sanguins

M. M..., 45 ans, entre le 16 mai 1932 pour tuberculose pulmonaire. A été gazé pendant la guerre. Opéré en 1927 d'une *spina bifida occulta* qui s'accompagnait de maux perforants plantaires. En 1928, épидидymectomie. Néphrectomie en 1931 pour lithiase. — Début de tuberculose pulmonaire vers 1927. Actuellement, nodules confluents des deux tiers supérieurs à gauche et du tiers supérieur à droite. Pas de cavernes. — Foie sensible, débordant d'un travers de doigt. Ethylisme avoué.

Du 20 mai au 15 juin, le malade reçoit sans accidents les doses suivantes de crisalbine : 1 de 0 gr. 10, 1 de 0 gr. 25 et 7 de 0 gr. 50, soit au total 3 gr. 85.

Le 16 juin, lendemain de la dernière piqûre, une éruption bulleuse localisée apparaît brusquement à la face antérieure des cuisses. Prédominance à droite, où existe une bulle de la taille d'une noix, entourée de bulles grosses comme des pois, emplies d'un liquide citrin. Ce placard bulleux est entouré d'une auréole hémorragique et légèrement douloureux. A gauche, il y a une demi-douzaine de petites bulles juxtaposées. — Aucun autre trouble : ni fièvre, ni angine, ni albuminurie.

Examen du sang : leucocytes : 8.700, 50 % d'éosinophiles, et seulement 19 % de neutrophiles. — Liquide des bulles : peu de cellules, 50 % de cellules éosinophiles uni ou binucléées, 50 % de polynu-

cléaires neutrophiles altérés. Hématies : 4.800.000. La crisalbine est suspendue.

Le 20 juin : 60 % d'éosinophiles et 2 % de polyneutrophiles. Pas de leucopénie. Ni fièvre, ni angine, ni albuminurie. Eruption inchangée.

Le 22 juin : 12 % de polyneutrophiles. L'adrénaline relève le nombre des leucocytes de 9.500 à 11.000, sans changer la formule.

Le 23 juin : on fait une piqûre de Dmelcos. En 4 heures la formule sanguine se transforme. Les neutrophiles passent de 18 à 68, alors que les éosinophiles baissent de 35 à 17. Diminution des leucocytes de 10.500 à 6.200. 24 heures après l'injection, température à 41°4, 3.900 leucocytes, 82 % de neutrophiles, disparition des éosinophiles. Etant donné la leucopénie, le nombre des neutrophiles semble être doublé, mais ceci est dû à la disparition ou à la destruction des autres variétés de leucocytes. La réaction thermique due au Dmelcos est anormale par sa durée et son intensité. La température ne baisse que le 26 juin et reste irrégulière jusqu'au 1^{er} juillet pour devenir normale ensuite.

Etat général reste satisfaisant. Améliorations clinique et radiologique de la tuberculose. Les leucocytes augmentent lentement de nombre, pour subir une poussée à 15.500, le 3 juillet, alors que la température est normale. Mais une anémie s'est constituée : 3.650.000 hématies, le 1^{er} juillet; elle disparaît en deux mois.

Fin septembre, le malade est très amélioré. Le sang est presque normal : 4.020.000 hématies, 9.800 leucocytes dont 71 % de neutrophiles et 6 % d'éosinophiles.

Examens de sang.

	16 juin	20 juin	23 (après Dmelcos)	1 ^{er} juillet
Hématies ...	4.800.000			3.650.000
Leucocytes ..	8.700	8.800	6.200	8.500
Polyneutro ..	14	2	68,5	71
Eosino	50	60	17	5
Baso	1,5	4	1,5	1,5
Monocytes...	10	12	7	11
Formes de tran-				
sition	18,5	19	2	7
Lymphocytes	1	3	6	4,5

Ce cas fut d'abord présenté par Ameuille, à la Société Médicale des Hôpitaux, comme syndrome agranulocytaire fruste; le seul signe clinique étant l'éruption bulleuse de la cuisse. L'auteur attribuait la guérison à la poussée éosino-

philique intense. On ne note, en effet, que 2 % de polynucléaires neutrophiles, mais Ameuille le soulignait lui-même, il n'y a pas de leucopénie. S'il existe donc une neutropénie relative réelle, le nombre absolu des neutrophiles n'a jamais été très bas. Récemment, Rubinato rapporte 5 cas d'agranulocytose dont 3 s'accompagnent d'une forte leucocytose : 32.000, 38.400, 85.000. Il nous paraît difficile de considérer de tels états comme des syndromes agranulocytaires. D'ailleurs, l'observation d'Ameuille fut exposée un an après, à la Société d'Hématologie, par Brailon qui, cette fois, avouait « ne savoir l'expliquer ni la classer ». Les accidents cutanés, ajoutait-il, « présentent une éosinophilie parfois intense, mais toujours inférieure à 50 % et non accompagnée de neutropénie ». Il nous semble fatal, cependant, que l'augmentation du pourcentage des éosinophiles entraîne une baisse de celui des neutrophiles. D'autre part, Samuel Ayres, de Chicago, a publié un cas de dermatite post-aurique avec une éosinophilie de 80 %.

ETIOLOGIE

Fréquence des accidents.

Apporter des précisions sur ce point est chose délicate. Il s'en faut que tous les cas soient publiés et, d'autre part, le nombre des malades traités nous échappe. Si les purpuras attirent l'attention, le seul examen clinique ne permet pas toujours de dépister une agranulocytose, qui pourra entraîner la mort sans s'être dévoilée. Quoi qu'il en soit, les avis paraissent très divers. Dans sa dernière statistique portant sur 1.471 cas, Léon Bernard assurait « n'avoir jamais rencontré un seul cas de lésion sanguine ». Sur 4.000 malades traités en l'espace de huit ans, Hinault et Braillon relèvent 8 cas de purpura, soit 0,2 %. Knud Secher apporte une proportion comparable : 1 pour 600, soit 0,16 %. Dumon observe 2 purpuras sur 220 malades traités; Bourderon, 3 cas sur 165 rhumatisants chroniques. Nous ne saurions évaluer le nombre des malades parmi lesquels survinrent les 5 cas inédits que nous rapportons; mais la fréquence de ceux-ci nous apparaît, sans aucun doute, très supérieure aux chiffres de Hinault.

L'apparition des syndromes agranulocytaires serait plus rare, semble-t-il. Ameuille parle de 0,1 %; Bourderon : 2 sur 165, soit 1,21 %, chiffres trop dissemblables.

Date d'apparition.

Extrêmement variables, nous disent les auteurs, après un nombre quelconque d'injections, au cours d'une série quelconque. Parfois, une première série a été parfaitement supportée, et les accidents surviennent brusquement à la reprise de la seconde (obs. XLIX).

Toutefois, nous pouvons remarquer, d'après les observations qui précèdent, que les complications sont apparues au cours de la première série avec une fréquence de 70,2 %; de la deuxième série : 24,6 %; de la troisième série : 5,2 %, se répartissant à peu près également :

Syndromes purpuriques : 1^{re} série : 73,3 %; 2^e série : 21,4 %; 3^e série : 5,3 %.

Syndromes agranulocytaires : 1^{re} série : 60 %; 2^e série : 35 %; 3^e série : 5 %.

Donc, prédominance nette des accidents au cours de la première série.

Facteurs dépendant du sujet.

a) Sexe. — Les complications purpuriques se sont produites 35 fois chez des femmes (62,5 %), 21 fois chez des hommes (37,5 %).

Les complications agranulocytaires : 12 fois chez des femmes (60 %) et 8 fois chez des hommes (40 %).

Au total, les femmes ont été atteintes avec prédilection : 61 % contre 39 % pour les hommes.

Pour être rigoureuses, ces conclusions devraient, d'ailleurs, être accompagnées des chiffres respectifs d'hommes et de femmes traités. Elles concordent, cependant, avec les données de P.-E. Weil, d'après lesquelles les femmes seraient intéressées dans 75 % des cas.

b) Age. — Syndromes purpuriques :

âge minimum : 16 ans (obs. XVII);

âge maximum : 70 ans (obs. XXVII).

âge moyen : 33 ans.

Syndromes agranulocytaires :

âge minimum : 14 ans (obs. LXIX).

âge maximum : 48 ans (obs. LXVI);

âge moyen : 29 ans.

Total des accidents : âge moyen : 32 ans.

A part l'observation d'Armand-Delille, les enfants sont donc épargnés. Récemment, Weil-Hallé et Mecklenbourg souli-

gnaient la rareté des accidents chez l'enfant. M. le Professeur Dupérié l'a constaté également à l'Hôpital des Enfants, de Bordeaux (thèse de Tarel, 1934).

c) *Nature de l'affection traitée.* — Sur les 77 malades considérés, on compte 57 tuberculoses pulmonaires, 10 rhumatismes chroniques, 8 lupus, 1 psoriasis arthropathique. Fox (obs. XXV) ne précise pas ce point.

Les auteurs (Coste, Gaté en particulier) s'accordent pour reconnaître la plus grande fréquence des accidents dans le traitement des polyarthrites chroniques et des tuberculoses cutanées.

d) *Antécédents des sujets.* — La plupart des observations offrent de grosses lacunes à ce sujet. Cependant, à la suite de P.-E. Weil, on s'est attaché à rechercher dans le passé soit des troubles hématologiques, soit des états colloïdo-clasiques susceptibles, à un moment donné, de modifier l'équilibre humoral du sujet. Ainsi, si le malade V n'a aucune manifestation de cet ordre, le IV était particulièrement sujet aux épistaxis, le XXX présentait de l'asthme associé au rhume des foins et à l'urticaire : de plus, tendances hémorragiques nettes chez sa mère et sa sœur. Chez le XXXVI, ni asthme, ni urticaire, ni hémorragies, mais règles fortes et prolongées anormalement chez les sœurs.

On peut noter par ailleurs, des tendances aux ecchymoses (obs. XI), une fièvre bilieuse hémoglobininurique (obs. XIX), des épistaxis (obs. XV, XVII, XXI, XXIX, LXXI), des pétéchies et des taches rubis (obs. LXVI). Les hémoptysies ne se sont pas montrées particulièrement abondantes dans le passé des tuberculeux, sauf peut-être chez les malades de Manas et de Raimondi (obs. XVIII, XXII).

Par contre, malgré une enquête sérieuse, il a été impossible de déceler des antécédents hémorragiques personnels ou familiaux chez les sujets XII, XVI, XLIX, LXII, LXV, LXIX, LXX, LXXIII, LXXV, LXXVI. En particulier, le malade de Moulinier (obs. XLIX) avait subi une circon-

cision 17 jours avant ses accidents, sans la moindre complication.

Ont pu être décelés, en outre : l'asthme (obs. XLII, LXIV), urticaire (obs. LXIV, LXIX), migraine (obs. XV, LXIX), eczéma (obs. XVIII), troubles digestifs par insuffisance hépatique (obs. LXVI, LXVII, LXXI), éthylisme (obs. XLIX, LII, LXXVII), diabète (obs. XLVIII), hépatomégalie (obs. XXXI), terrain névropathique (obs. LXXI). — La malade XLI avait manipulé du benzol pendant plus de cinq ans sans le moindre trouble. Le malade II était cachectique enfin.

D'autre part, sur les 23 malades qui subissaient une deuxième ou troisième série de leur traitement, 7 avaient présenté des accidents au cours des séries précédentes : épistaxis (obs. VI), hémorragie intestinale et purpura (obs. XII), érythème (obs. XVI), érythème et stomatite (obs. XXXIX), prurit (obs. XL), métrorragies (obs. LXIX), accidents cutanés et stomatite (obs. LXXII). La malade XXXVII avait présenté des accidents analogues lors d'un traitement antérieur novarsénobenzolique.

Facteurs dépendant du médicament.

a) *Nature des produits.* — Les médicaments incriminés sont la crisalbine, la sanocrysine, l'allochrysine, le solganal B, l'aurophos, le triphal.

1° Hyposulfite double d'or et de sodium. — C'est la sanocrysine de Mollgaard, ou la crisalbine de Fourneau (France). Sel se présentant en fines aiguilles blanches, très soluble dans l'eau, se décomposant à 120°, s'administrant par voie intraveineuse. Proportion d'or : 37,33 %.

2° Allochrysine ou thiopropanol sulfonate double d'or et de sodium (A. Lumière, 1927). — Substance blanche amorphe, très soluble, décomposable à haute température. Voie sous-cutanée ou intra-musculaire. 33,7 % d'or.

3° Solganal B ou aurothioglucose (Feldt). — Poudre jaune donnant avec l'eau une solution brun foncé. Voie sous-cutanée

ou intra-musculaire. Solution aqueuse ou suspension huileuse. 50 % d'or.

4° Triphal, or associé au radical benzol (Hoescht), poudre jaune clair, soluble. Voie intraveineuse. 43,35 % d'or.

5° Auropnos, sanocrysine associée au phosphore. Poudre blanche soluble. Voie intra-veineuse. 25 % d'or.

L'hyposulfite d'or et de sodium est mis en cause dans 61 cas, l'allochrysine dans 8, le solganal B dans 5, le triphal dans 1, l'auropnos dans 1; constatation dénuée de toute signification, ignorants que nous sommes des proportions respectives dans lesquelles ont été employés ces médicaments. Il convient cependant de noter que le malade XII, qui avait présenté une hémorragie intestinale, puis un purpura rhumatoïde à la suite de crisalbine, a reçu, après un repos de 3 mois, 4 gr. 50 de myoral sans incident. Ce sel est l'aurothioglycolate de calcium. Poudre insoluble rouge brun. Suspension huileuse. Voie intra-musculaire. 64,16 % d'or. — Enfin, avant de recevoir du solganal, la malade LXVI avait subi 3 piqûres d'Ixium (300 microgrammes au total).

b) *Doses.* — Les sujets soumis à une première série ont reçu de 0 gr. 05, dose minima, à 6 gr., dose maxima. Dose moyenne : 1 gr. 614.

Syndromes purpuriques : dose minima : 0,05 (obs. XXIV); dose maxima : 5,70 (obs. XLV); dose moyenne : 1,478. Syndromes agranulocytaires : dose minima : 0,30 (obs. LIX); dose maxima : 6 (obs. LXXI); dose moyenne : 2,078.

Parmi les autres, certains arrivent au total de 14 gr. 40 (obs. XLIII), 12 gr. 50 (obs. LXX). Ce dernier avait supporté sans incident une série de 10 gr. à raison de 2 injections de 0 gr. 50 par semaine. Ce rythme n'a jamais été dépassé dans l'ensemble des cas, en général 0,20 à 0,25 par semaine. La conduite du traitement, avant les troubles, n'a, d'ailleurs, en rien différé des techniques en usage, bien supportées, au point de vue sanguin, par la majorité des sujets.

Là gravité des accidents n'est, en aucune façon, proportionnelle aux doses administrées. La malade de Driver (obs.

XXIII), n'ayant reçu que 0 gr. 075 fait un purpura hémorragique avec ictère grave, à évolution suraiguë. Après 0 gr. 30 une agranulocytose rapidement mortelle est constatée chez le malade de Flandin (obs. LIX). Quel contraste entre ces faits et l'exemple de certains malades de Léon Bernard qui recevaient en une seule série 20, 30 et même 70 gr. de médicament, sans incident sérieux.

En général, la poursuite du traitement après le début des accidents augmente la gravité de ceux-ci (obs. XIII, XVI, XXVI, XLIV, LI, LXVI). Par contre, l'arrêt du traitement n'empêche pas toujours la progression des troubles. Le malade de Boucher (obs. LXII), par exemple, présente un érythème avec prurit : les injections sont suspendues, le sang étant alors normal ; or, dans les jours qui suivent, se dessine une agranulocytose qui entraînera la mort. De même, l'interruption de la médication à la suite de prurit (obs. XIV), d'érythème scarlatiniforme (obs. XXIV), d'érythrodermie et stomatite (obs. L), n'empêche pas l'apparition ultérieure d'un purpura hémorragique.

Une fois (obs. LXIII), après guérison d'une agranulocytose, on a pu reprendre le traitement sans créer de nouveaux troubles sanguins.

c) *Voie d'introduction.* — Faut-il admettre l'influence de ce facteur dans l'apparition des désordres sanguins ? Il semble que la voie intra-veineuse soit la plus brutale. Et, cependant, avec ce procédé Léon Bernard n'observait pas d'accidents.

Que ressort-il de ces diverses remarques étiologiques ? Relativement rares, les hémopathies post-auriques apparaissent surtout au cours d'une première série de traitement, souvent associées ou consécutives à des accidents cutanéomuqueux. — Il existe une prédisposition relative du sexe féminin et des adultes jeunes. — La fréquence des antécédents hémorragiques et hémoclasiques chez les sujets intéressés semble supérieure à celle des individus indemnes. — Il paraît impossible d'établir le rôle de la nature, des doses et de la voie d'introduction des médicaments.

PATHOGENIE

Tout ce qui précède peut être discuté, certains faits peuvent être rejetés; la plupart, cependant, paraissent devoir être pris en considération. Il n'en est pas de même au sujet de la pathogénie et de la conduite à tenir, chapitres véritablement déconcertants.

Une première constatation s'impose : 84% des malades considérés sont des tuberculeux pulmonaires ou lupiques. En dehors de l'anémie, si fréquente, l'infection bacillaire engendre des modifications certaines du milieu sanguin : le « guttadiaphot », procédé à la fois simple et sensible, en révèle l'existence (Prof. Piéchaud). Aussi, dans l'incertitude où l'on se trouve, il semble qu'on ne puisse, *a priori*, rejeter le rôle possible de la tuberculose dans l'apparition des troubles observés.

Tubercules, et désordres sanguins.

a) *Tuberculose et purpura*. — Certains cas de purpura présentent des rapports non douteux avec la tuberculose, pulmonaire surtout. Hayem les a étudiés particulièrement. Raffin, dans sa thèse (Bordeaux, 1905) inspirée par M. le Professeur Sabrazès, en rassemble 48 observations, dont la plus ancienne remonte à 1827. Le bacille de Koch a été trouvé dans les lésions purpuriques par Bensaude et Rivet. Chez un sujet suspect de bacillose Mosny et Harvier ont pu déclencher un purpura à deux reprises par injections de tuberculine. Citons, enfin, les travaux récents de Baize et Gatel. Tandis qu'évoluaient les accidents hémorragiques de la malade XVI, nous avons pu observer, dans une salle voisine, un syndrome purpurique à la période

terminale d'une broncho-pneumonie tuberculeuse, chez une jeune fille n'ayant jamais reçu d'or.

Quoi qu'il en soit, le purpura tuberculeux bien que rare paraît exister réellement. Malgré les hémocultures sur milieux de Petroff ou de Lœwenstein, la preuve de sa nature est parfois difficile à fournir. Au cours de tuberculose avérée, son apparition coïncide, d'ordinaire, avec une poussée évolutive de pronostic sombre. Mais, parfois, Landouzy y a insisté, il peut être le signe prémonitoire d'une infection bacillaire, comparable, pour certains, à l'érythème noueux.

Y a-t-il eu simple coïncidence dans les cas que nous avons relatés? L'intervention de la tuberculose comme facteur unique est possible, problématique, difficile à démontrer, et ne peut être admise que dans de très rares cas.

b) *Tuberculose et agranulocytose*. — On ne connaît, semble-t-il, que l'observation de Troisier et Cattani sur un cas de : « Neutropénie curable d'origine tuberculeuse ». Le sujet présentait des signes généraux graves : 40°; prostration; une faible leucopénie (4.200) avec neutropénie (1%); absence d'angine. A supposer que ce cas soit indiscutable, il nous semble imprudent, pour le moment, du moins, d'affirmer la nature tuberculeuse des syndromes agranulocytaires exposés.

c) *Tuberculose et leucémie aiguë*. — « La leucémie, écrit Nanta, peut, en nombre de cas, être considérée comme une réaction hyperplasique des organes hématopoïétiques à l'infection tuberculeuse. » Cet auteur, ainsi que P.-E. Weil et Riette ont trouvé, en effet, à l'autopsie de leucémiques des lésions bacillaires anciennes; bien faible base, certes, pour invoquer le rôle pathogénique de la tuberculose.

Dans l'étiologie des rhumatismes chroniques, à côté de multiples infections et intoxications, on fait une place à la tuberculose. Quel est le degré de son intervention dans les accidents observés chez les rhumatisants? Possible, certainement infime.

Bref, rareté des hémopathies chez les tuberculeux non traités par l'or, fréquence relative chez les malades traités nous font éliminer le rôle primordial et unique de l'infection bacillaire.

Dans ce cas, il paraît logique de se retourner vers le médicament. Pour se rendre compte de la possibilité de son rôle, un rapide exposé de son métabolisme et de son mode d'action semble utile.

Métabolisme des sels d'or.

a) *Absorption.* — Introduit dans les veines, l'or est absorbé immédiatement. Au bout de 10 minutes, 40% de la quantité injectée ont disparu du sang; 80% après 24 heures (Hausborg). Si l'on emploie la voie intra-musculaire, l'absorption est beaucoup plus lente : par la radiographie, Mollard, Pétouraud et Treppoz ont montré que les sels en solution aqueuse disparaissaient du muscle en moins de 24 heures; il fallait attendre au moins 3 jours pour les suspensions huileuses, 6 à 7 jours même pour Heuck et Vonkennel. L'or se trouverait dans le sang dissous dans le milieu plasmatique (A. Lumière et Mlle Julliard); cependant, 4 ou 6 heures après l'injection, N. Fiessinger et Mlle Laur ont pu déceler la fixation du métal par les leucocytes granuleux.

b) *Elimination.* — 75 à 80% de la quantité injectée sont éliminés par les urines, 15 à 20% par les selles, des traces par la sueur et la salive. Sur la masse excrétée par l'intestin, une fraction y est arrivée en traversant la muqueuse, le reste étant apporté par la bile qui l'extrait du foie. L'élimination, très accentuée durant les premiers jours, se poursuivrait dans des proportions réduites, des semaines, des mois et même des années (Hausborg). 65% de la masse introduite dans l'organisme sont excrétés chez l'individu sain, 40% seulement chez le sujet malade.

c) *Fixation.* — Une portion de l'or reçu reste fixée dans l'organisme, « au moins un temps très long » écrivent Hinault et Mollard, Contrairement à ce qu'on pensait au début, le

rein ne retiendrait pas le métal : celui-ci ne ferait qu'y passer avant d'être éliminé. Arloing, Dufourt et Demonfaucon, utilisant la méthode histo-spectrographique de Policard et Anstett, assurent que 40,08% de la quantité injectée se fixent sur le foie, 1,65% sur le poumon et 1,6% sur la rate, les expérimentations ayant été faites sur des cobayes tuberculisés. Un pourcentage important se retrouverait aussi dans les muscles et une petite quantité dans la substance grise encéphalo-médullaire et le liquide céphalo-rachidien.

On admet que les tissus tuberculeux contiennent plus d'or (3 à 4 fois plus) que les tissus sains : Heinius et Weiler, Frandsen Arloing, Dufourt et Demonfaucon, puis Hornus et Krassnoff l'ont confirmé expérimentalement. Le métal serait retenu par le système réticulo-endothélial et le stroma conjonctif des organes (Feldt, Eisenmerger).

A ces faits, nous opposerons le cas de Moulinier (obs. XLIX) qui, à l'autopsie, ne put trouver la moindre trace d'or dans le foie, ni dans la paroi d'une caverne : le rein et la rate en contenaient. La méthode employée était celle de Policard.

Devant ces opinions contradictoires, il faut reconnaître que la question du métabolisme de l'or est incertaine et encore à l'étude.

Mode d'action des sels d'or.

a) *Théorie bactéricide*. — Pour Möllgaard, la sanocrysine avait une action directement spécifique sur le bacille de Koch, dont le développement était modéré par une solution à 1/1.000.000, et arrêté pour une concentration dix fois plus forte. On sait que cette affirmation fut bien ébranlée par les recherches de Calmette, Nègre et Boquet, Bang, Feldt, Courmont, Gardère et Pichat. Si, dans certaines conditions, il existe une réelle action directe bactéricide *in vitro*, on ne peut invoquer ce mécanisme *in vivo*. Il est probable que « les agents minéraux agissent conjointement avec les tissus » (Browning).

b) *Théorie catalytique*. — Pour Feldt « l'action des composés

auriques dépend en grande partie d'une accélération catalytique de certains processus curatifs qui demanderaient spontanément plus de lenteur ». L'or, accumulé dans le système réticulo-endothélial, agirait comme une diastase en accélérant l'autolyse des tissus malades et des albumines pathologiques. Les produits de cette désintégration attaqueraient à leur tour les agents pathogènes.

c) *Théorie des capillaires sanguins*. — Pour Heubner les sels d'or auraient une action toxique élective sur les capillaires : ceux-ci détruits, les foyers bacillaires se trouvant isolés ne pourraient survivre et la guérison suivrait. Théorie élégante, qui pourrait expliquer en partie les complications hémorragiques ; mais, c'est en vain qu'on en cherche une ébauche de confirmation expérimentale.

Bref, métabolisme de l'or incertain, mode d'action totalement inconnu ; bien faibles secours, en vérité, dans nos essais pathogéniques. Mais l'or n'aurait-il pas une action particulière sur le système vasculaire sanguin et les organes hématopoiétiques dont la connaissance pourrait nous venir en aide ?

Action des sels d'or sur le sang

Les modifications hématologiques observées et publiées au cours de la chrysothérapie semblent résulter surtout des transformations de la maladie traitée. Ainsi, dans la tuberculose, M. le Professeur Dupérié a montré, dès 1911, que l'amélioration clinique, le déclin des poussées évolutives s'accompagnaient constamment d'une baisse des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles tandis que les éosinophiles, les monocytes et les lymphocytes augmentaient ; l'image d'Arneth était déviée vers la droite. Au cours des aggravations, au début des poussées, les phénomènes inverses se produisaient ; et à la période de cachexie, on notait une grande instabilité de la formule avec disparition des éosinophiles. Ces faits, maintes fois confirmés, l'ont encore été tout récemment par M. le Professeur agrégé Piéchaud et ses élèves Nancel-Pénard et Guibert. Or, Tarel, examinant systématiquement la formule sanguine d'enfants traités par l'allochrysine a observé des

modifications comparables. Dumarest, Mollard et Pavie, Lévi, Stéphani et Delore ont, ces dernières années, fait des constatations sensiblement analogues.

L'action de l'or ne serait-elle qu'indirecte ? Cependant, injectant des sels d'or dans les veines d'individus tuberculeux Gouïn et Bienvenue ont remarqué dans les deux heures qui suivaient, une hyperleucocytose, alors qu'il se produisait une leucopénie chez les sujets sains. Ce fait, constant, constitue la leucocyto-réaction. Pour Hughes et Shrivastava, pour Drouet et Florentin, une chute des hématies, et une augmentation des monocytes suivraient l'injection dans les deux ou trois jours. Forestier constate seulement une baisse de la leucocytose si celle-ci est trop élevée. Les éosinophiles diminueraient lorsqu'ils sont en surnombre pour Barbaro-Forleo et Fortunato. Carusi Renzo, frappé de ces divergences d'opinion, convaincu, en outre, de l'intérêt de pareils travaux examine systématiquement le sang de 50 tuberculeux après chaque injection et à la fin de la cure. Il observe les faits suivants : *a*) Hématies : augmentent parfois après les premières injections, redescendent vite à la normale ; *b*) Leucocytes : augmentent de façon transitoire, quel que soit le mode d'injection, normaux à l'injection suivante. Ce fait, remarque l'auteur, « s'observe d'ailleurs après l'introduction d'autres médicaments, protéines... » ; *c*) Eosinophiles : suivant les cas, augmentent, baissent ou ne changent pas. S'ils augmentent, ils reprennent leur valeur normale aux injections suivantes. *d*) Plus fréquemment apparaît un déplacement de la formule vers la forme agranulocytaire ; simple tendance, d'ailleurs, se produisant soit après une injection, soit après une série d'injections. Ceci est inconstant, transitoire et ne s'accroît pas avec, la poursuite du traitement. *e*) Présence fréquente de nombreuses cellules endothéliales dans le sang après l'injection, alors qu'elles étaient absentes avant. — A part de légers troubles diarrhéiques, les malades de Renzo avaient bien supporté le traitement : doses faibles et prolongées d'un composé aurique associé au phosphore intramusculaire. L'auteur reprend les expériences ensuite sur 9 lapins sains dont 4 reçoivent

vent dans les veines un composé aurique associé à l'arsenic : les doses sont plus fortes. Les mêmes constatations que chez les malades ont été faites : la poursuite de hautes doses n'a pu réussir à provoquer soit une éosinophilie, soit une agranulocytose ; elle n'a réussi qu'à faire tomber légèrement le taux des hématies. Les cellules endothéliales ont également été retrouvées, même lorsque le point d'injection n'avait pas subi de frottement pour aseptie à l'alcool. Pour Renzo, ces cellules sont d'origine centrale et leur présence serait un test de la stimulation du système réticulo-endothélial par le médicament.

Quels sont, maintenant, les troubles plasmatiques observés ? Expérimentalement, quelles que soient les doses, Lopo de Carvalho et Fereira de Mira ont montré que chez le cobaye la vitesse de sédimentation ne changeait pas. Chez les malades améliorés, celle-ci diminue (Duron, Lévi). — Chez des tuberculeux traités depuis six mois, Paraf et Peney ont toujours observé des temps de saignement et de coagulation absolument normaux. *In vitro*, cependant, le sang est rendu incoagulable par les sels d'or. Ce fait, certain, a été confirmé par Raponsky qui, au lieu de citrate de soude, emploie couramment de l'allochrysine à 5%, ou mieux à 10% pour pratiquer ses épreuves de sédimentation globulaire. On obtient ainsi « un sang parfaitement incoagulable et une sédimentation sans défaut ». *In vivo*, aucune action semble-t-il, sauf le solganal qui rend le sang incoagulable chez le lapin (Mlle Gross). Cependant, pour P.-E. Weil et Bousser « les sels d'or semblent agir sur la prothrombine qui ne se transforme pas en thrombine ; la thrombine devient insuffisante et le cytozème s'altère. »

Récemment, Jausion, Fautrel et Champsaur ont étudié chez le cobaye et le lapin les effets de la crisalbine, de l'allochrysine et du crysiodal (or, iode et calcium) : les deux premiers sels diminuent la coagulabilité *in vitro*, le troisième l'augmente. *In vivo*, l'allochrysine et le crysiodal intra-musculaire auraient une action anticoagulante légère et à longue échéance ; la crisalbine et le crysiodal intra-veineux diminueraient rapidement la coagulabilité. D'autre part, ces auteurs ont mis en évidence ce qu'ils appellent une « intoxication

tion cellulaire élective » portant sur la moelle osseuse et provoquée par ces produits. Il y aurait, les examens histologiques le prouvent, une densification de la moelle, puis une augmentation du nombre des mégacaryocytes et enfin des lésions dégénératives de ces cellules. Ils n'ont pu reproduire, cependant, de troubles hémorragiques. S'il est prématuré d'adopter ces conclusions, il faut, toutefois, reconnaître l'intérêt de ces recherches qui méritent d'être poursuivies et confirmées.

De ce chaos informe, il ressort que les accidents sanguins post-auriques n'ont jamais été reproduits expérimentalement, et que la seule modification certaine apportée par les sels d'or est l'action anticoagulante *in vitro*. Nous ne pensons pas que ce fait puisse expliquer les désordres constatés. Ainsi, le citrate de soude, puissant anticoagulant *in vitro*, se révèle anti-hémorragique en injections intra-veineuses. D'autre part, des accidents hémorragiques (purpura surtout) s'observent parfois après des injections de sérums animaux : or, *in vitro*, ceux-ci ne diminuent en rien la coagulabilité sanguine.

Nous sommes donc réduits à chercher plus loin. Parmi les phénomènes complexes concourant à déclencher la coagulation, la thrombine agit, à un moment donné, sur le fibrinogène. Or, cette substance, Doyon et Nolff l'ont montré, est formée aux dépens du foie. Les sels d'or en agissant sur le foie ne pourraient-ils pas créer indirectement des accidents hémorragiques ?

Sels d'or, foie et accidents purpuriques.

Bien que, comme le déclare Antenor Tey, « jusqu'à cette heure, aucune preuve ne permette d'affirmer l'action toxique de la sanocrysine sur le foie, à doses thérapeutiques » il n'est pas douteux qu'une partie du composé aurique injecté passe dans le foie avant d'être excrété avec la bile et doit à ce moment « y être plus ou moins remanié et y laisser son empreinte » (Dumarest). Fréquemment, les malades traités présentent de petits troubles dyspeptiques dus, semble-t-il, à une légère insuffisance hépatique. Si les ictères graves sont rares, nous relatons cependant les cas de Driver et Braillon (obs. XXIII

et LXXIV); et le malade de Moulinier (obs. XLIX) présentait une hépatite dégénérative. Mais on ne doit pas oublier, M. le Professeur E. Aubertin l'a montré avant l'avènement de la chrysothérapie, qu'il est fréquent, presque constant, d'observer une insuffisance hépatique chez les tuberculeux : les épreuves de laboratoire et les autopsies le prouvent. Or, nous savons que ces malades ne font qu'exceptionnellement des accidents de type purpurique. D'ailleurs, on ne constate ceux-ci que chez les grands insuffisants hépatiques. Enfin, il est bon d'ajouter que si pour P.-E. Weil le « syndrome hémocrasique » d'origine hépatique est de caractère hémogénique, si pour Ch. Aubertin le syndrome hémophilique est aussi, sinon plus, fréquent, Abrami assure que le foie n'a aucun rôle dans la production des hémorragies, lesquelles seraient d'origine splénique. « Le seul symptôme attribuable à l'insuffisance hépatique est l'hypocoagulabilité, par défaut de fibrinogène. » Or, dans les observations que nous rapportons, ce symptôme n'a jamais été observé isolément.

Le foie ne pouvant suffire à nous donner la clef du problème, il ne nous reste plus qu'à envisager des causes plus générales : celles qu'on a invoquées pour expliquer l'ensemble des accidents de l'aurothérapie.

Théorie toxinhémique.

Pour Mollgaard tout s'explique par la brusque irruption dans l'organisme des endo-toxines bacillaires libérées par la sanocrysine. Mais, si celle-ci est, parfois, bactéricide *in vitro*, il n'y a dans ces cas aucune diffusion de toxines (Calmette, Nègre et Boquet). D'autre part, les accidents se voient également chez les sujets non tuberculeux traités par l'or.

Théorie toxique.

Il était naturel de parler d'action toxique de l'or. Mais qu'est-ce qu'un toxique ? Après nous avoir dit que « le mot poison ne peut être défini », Roger déclare que « l'intoxication

est l'ensemble des troubles et secondairement des lésions résultant d'une modification dans la constitution chimique du milieu intérieur », Tzanck s'est attaché à préciser les caractères de ce phénomène : « La dose nocive est identique pour tous... Les effets sont proportionnels aux doses... L'aspect clinique porte l'empreinte de la cause... Les lésions dépendent de la nature, de la concentration et de la durée d'application du toxique...; elles sont destructives pour une dose et une durée suffisantes... L'expérimentation peut reproduire les troubles. » Le seuil de toxicité des sels d'or, déterminé expérimentalement (Mollgaard, Frandsen, A. Lumière, Tiffeneau), n'est jamais inférieur à deux centigrammes et demi par kilogramme de poids du corps. Or Schröder d'une part, Pasteur-Vallery-Radot, Gilbrin et Mlle Gauthier-Villars d'autre part, injectant au lapin des doses voisines n'ont observé que des néphrites suraiguës à type « rein au sublimé ». De tous ces caractères, nous ne retrouvons, dans les faits relatés, que l'existence de lésions destructives, lesquelles ne dépendent, d'ailleurs, ni de la dose ni de la durée d'application du toxique. En particulier, on cherche en vain « l'empreinte de la cause » : tous les accidents signalés n'appartiennent pas en propre aux sels d'or et ont pu être constatés avec d'autres médications (arsénobenzènes, arsenicaux pentavalents, sels de bismuth...) et même au cours des sérothérapies (purpuras sériques). On ne saurait, en effet, trop insister sur l'analogie absolue existant entre les hémopathies auriques et les complications hémato-logiques des traitements arsenical et bismuthique.

Doit-on incriminer une altération du produit employé ? On sait que l'hyposulfite d'or et de sodium peut, à la lumière, se transformer en sulfure d'or, très toxique. Des erreurs ont pu se produire dans la fabrication. Les récents accidents consécutifs à l'emploi du sulfarsénol ont été attribués à ce fait. Certains auteurs, remarquant une recrudescence nette des accidents sanguins dans ces dernières années, émettent une opinion dans ce sens. Il paraît difficile de le prouver.

Théorie anaphylactique.

Soutenue par Feldt, complément logique de sa théorie catalytique. Les albumines pathologiques libérées dans l'organisme produiraient un choc, comme en produit une injection d'albumine étrangère chez un sujet sensibilisé. On ne peut contester l'existence de purpuras anaphylactiques, au cours de sérothérapie, par exemple. Les cas rapportés sont-ils de cette nature ? Plusieurs avaient été précédés d'érythème, d'urticaire, de prurit, phénomènes courants dans les manifestations anaphylactiques. Cette théorie pourrait expliquer certains faits, mais elle paraît manquer de toute démonstration.

Théorie biotropique.

Hypothèse ingénieuse émise par Milian, en 1917. Le biotropisme est « le réveil ou l'éveil de la virulence d'un microbisme latent de l'organisme sous l'influence d'un agent chimiothérapique. » Milian compare ce phénomène à l'action des stupéfiants qui excitent à faibles doses, calment et endorment à doses suffisantes. Il y a biotropisme direct si le germe qui voit sa virulence exaltée est précisément celui de l'affection traitée ; biotropisme indirect, s'il s'agit d'un germe quelconque. Les syndromes agranulocytaires auriques revêtent bien une allure infectieuse : hyperthermie, céphalée, courbatures, frissons, prostration ; mais les hémocultures et les inoculations pratiquées se sont toujours révélées négatives. D'ailleurs, si dans les agranulocytoses spontanées des germes divers (streptocoques, staphylocoques, pyocyaniques, entérocoques...) ont été parfois mis en évidence, leur présence n'est-elle pas une conséquence de l'affection, les leucocytes absents ne pouvant lutter contre leur développement ? Cependant, malgré le doute qui existe sur l'étiologie infectieuse de l'agranulocytose, Bix, Fleckseder et Lande ont publié trois observations où la guérison serait survenue à la suite d'injections de fortes doses de solganal A. Théoriquement, une petite quantité du médicament pourrait donc provoquer le syndrome.

Théorie de l'intolérance.

Imaginée par Tzanck qui l'a opposée à l'intoxication. Les troubles sont causés par des « réactogènes », c'est-à-dire « des agents provoquant une réaction qui ne s'explique pas uniquement par leurs propriétés physico-chimiques ou pharmacodynamiques ». Peuvent être réactogènes la presque universalité des agents et notamment les toxiques eux-mêmes, mais à des doses minimales, bien supportées par tous les sujets. Contrairement à l'intoxication : « La dose nocive est individuelle... Il y a parfois épuisement de l'effet aux doses supérieures... L'aspect clinique porte l'empreinte du sujet... Les manifestations peuvent être différentes selon les sujets pour une même substance et, inversement, identiques chez un même sujet pour des substances différentes... Les lésions sont fluxionnaires et spontanément résolutives. » L'intolérance représente la réaction de l'organisme envers l'agent, alors que dans l'intoxication l'organisme se laisse altérer passivement. Toutefois, intolérance et anaphylaxie sont deux faits distincts. L'anaphylaxie possède des caractères particuliers : a) Injection préparante, intervalle minimum, puis injection déclenchante; b) Nécessité d'introduire la substance par effraction; c) Possibilité de reproduction expérimentale, caractères qu'il est difficile de retrouver en clinique. Ici, nous sommes loin de l'anaphylaxie expérimentale de Richet et Portier avec l'actino-congestine; l'injection préparante est souvent fictive, les cristaalloïdes peuvent agir comme les substances protéiques; l'effraction n'est plus nécessaire. Aussi a-t-on créé le terme général d'intolérance qui englobe avec l'anaphylaxie, l'idiosyncrasie et l'hypersensibilité. Enfin nous dit Tzanck : « l'intolérance est simplement une réaction du sujet qui répond selon son passé, selon son tempérament, selon sa mémoire morbide ». Le terrain individuel joue donc un rôle majeur. Divers critères : cuti et intradermo-réactions, anaphylaxie passive, épreuve de Prausnitz-Kütsner, sont destinés à déceler ce terrain « intolérant » ; en fait, leur valeur se montre très inconstante. Là où réside la difficulté, c'est

lorsque, précisément, il s'agit de définir ce terrain : on parle de déséquilibre vago-sympathique, de dysendocrinie, d'insuffisance hépatique, d'hérédité.. Bref, si les lésions produites étant mises à part, les hémopathies post-auriques possèdent les caractères de l'intolérance, nous devons reconnaître que cette dernière théorie a été créée, semble-t-il, pour masquer notre ignorance.

En fait, comme le remarquent Dumarest, Pavie et Lebeuf « un seul mécanisme ne peut expliquer tous les accidents, et un seul accident peut relever de plusieurs mécanismes ». S'il existe une prédisposition individuelle certaine, on ne peut s'empêcher de songer, en face des délabrements observés, à l'intervention possible d'un facteur toxique ou infectieux, biotrophique peut-être. Pour Jausion, « les accidents hémorragiques ne surviennent que si l'intoxication élective de la moelle osseuse, cause déclenchante, se greffe sur un tableau d'intolérance naturelle, sur le terrain, cause prédisposante ».

CONDUITE A TENIR

Pour édicter une conduite à tenir susceptible d'être suivie de résultats, il est indispensable d'avoir des idées nettes sur la pathogénie des complications envisagées. Nous avons vu qu'il n'en est rien. Si tous s'accordent à incriminer surtout le terrain, nul ne le définit avec précision. Ce ne sont que suppositions et hypothèses ingénieuses, vraisemblables, rationnelles même, mais dépourvues de bases expérimentales sérieuses. Aussi chacun a-t-il préconisé une méthode particulière dans la prophylaxie des troubles : elles sont légion. L'effet devait être radical : il s'est révélé très inconstant. On a varié les médicaments, les doses, les voies d'introduction ; chaque modification, au dire des auteurs, non seulement diminuait les accidents, mais augmentait l'efficacité du traitement : des statistiques le prouvaient ! Actuellement, on vante les suspensions huileuses, les sels insolubles. A ce sujet on ne peut s'empêcher de considérer les faits suivants : à la suite de quelques désastres les arsénobenzènes tombaient en disgrâce ; le bismuth devait les supplanter : « il n'avait jamais causé de morts », ses préparations insolubles en injections intra-musculaires étaient parfaitement supportées. Quelques années passèrent, et on enregistra bientôt des agranulocytoses bismuthiques mortelles (Aubertin et Lehmann, Sézary). Pour comparer deux méthodes, il faudrait les avoir employées avec la même fréquence et dans les mêmes circonstances, conditions difficiles à réaliser.

Quoiqu'il en soit, les données actuelles ne nous permettent pas d'éviter à coup sûr les désordres hématologiques au cours

de l'aurothérapie. Tout au plus peut-on espérer les voir diminuer de nombre et de gravité.

Nous ne nous risquons pas à formuler des lois concernant le technique, la posologie et la conduite du traitement. Il est évident qu'on évitera d'utiliser des produits altérés. Non seulement on ne dépassera pas le seuil de toxicité des produits, mais on veillera à empêcher l'accumulation de ceux-ci en espaçant suffisamment les injections et les séries de la cure. Enfin, on se méfiera des manifestations idiosyncrasiques et anaphylactoïdes en ayant soin d'administrer des doses initiales faibles.

Nous pensons, avec Tzanck, que « le problème est moins d'ordre pharmaceutique que d'ordre clinique ». Aussi, s'impose tout d'abord une étude préalable du terrain, examen complet et dépistage des antécédents. Il va de soi que les cachectiques seront éliminés sans hésitation ni regret. Bien que des cirrhotiques, porteurs d'ascite même, aient parfois bien supporté un traitement aurique (Coste et Bourderon), une telle conduite ne paraît pas indiquée : de même pour les diabétiques et les néphritiques chroniques. Mais, comment se comporter vis-à-vis des éthyliques et des petits insuffisants hépatiques ? On veut, aujourd'hui, diminuer l'influence de l'alcool sur le foie ; Moulinier (obs. XLIX) ne constate pas de signes de cirrhose, à l'autopsie de son malade, éthylique avéré. D'autre part, l'insuffisance hépatique est la règle chez les tuberculeux, et les rhumatisants chroniques. S'abstenir, dans ces cas équivaldrait presque à supprimer l'aurothérapie, décision qu'il ne nous appartient pas de discuter.

Si, dans le passé des malades, on découvre des manifestations d'« intolérance », ou de diathèse colloïdo-clasique : asthme, rhume des foins, urticaire, migraine... il est préférable d'écarter de tels sujets. La valeur des méthodes actuelles de désensibilisation est trop incertaine, les auteurs eux-mêmes (Pasteur-Vallery-Radot) en doutant, pour leur faire courir les risques d'accidents lors d'une cure par les sels d'or.

On ne saurait trop insister sur la nécessité d'un examen héma-

tologique approfondi. « Il y a lieu, écrit M. le Professeur Sabrazès, avant d'instituer un traitement par les sels d'or, de procéder à un examen clinique et hématologique et de voir si les sujets ne présentent pas une hémopathie latente, un temps de saignement allongé, une coagulabilité lente, le signe du lacet ou de l'ecchymose par pincement positif, une diminution des plaquettes... On fouillera dans les antécédents pour y dépister de menues hémorragies trahissant une vulnérabilité de la moelle osseuse et des endothéliums à laquelle ce traitement peut donner un coup de fouet, en provoquant une myélotoxicose et des lésions des revêtements endothéliaux. » Une formule hémoleucocytaire pourra, le cas échéant, rarissime il est vrai, dévoiler une agranulocytose chronique (Doxiadès). Plus souvent, une irrétractilité du caillot, à l'exclusion de tout autre signe révélera un état hémogénique latent. Ameuille a pensé à une prédisposition de la moelle osseuse : mais le sang ne reflète pas toujours l'état de la moelle, et on ne peut songer à pratiquer des biopsies médullaires.

Enfin, on recherchera avec soin les foyers d'infection, dents, amygdales, appendice... qui seront désinfectés ou mieux supprimés, leur présence pouvant être le point de départ d'accidents biotropiques, d'agranulocytose (Seiferth).

Le traitement institué, une surveillance clinique rigoureuse devra s'exercer constamment. On s'ingéniera surtout à déceler les signes évocateurs d'une altération sanguine : pâleur anormale du malade, angine à caractères suspects, pétéchies, légers suintements sanguins naso-buccaux, abondance inaccoutumée des règles... : on éduquera même le malade à ce sujet, afin qu'il dénonce ces incidents qui, autrement, n'auraient pas attiré son attention. Ce n'est pas seulement dans ces cas que l'aurothérapie devra être suspendue, mais aussi lorsque apparaîtront des symptômes ne se rapportant pas, à première vue, à un trouble hématologique, tels que clocher thermique, troubles digestifs, prurit, érythèmes, ictère, albuminurie... Même dans ces circonstances, Ameuille y a insisté à juste titre : « l'examen hématologique décèlera

parfois des lésions plus ou moins marquées... C'est qu'en effet le seul examen clinique ne permet pas de dépister le début des accidents sanguins de l'aurothérapie qui peuvent rester très insidieux jusqu'au moment où la thérapeutique actuelle est impuissante à les combattre. » Aussi a-t-on préconisé les examens hématologiques systématiques pendant la cure, à raison d'un ou deux par mois. Quelle est la valeur d'une telle mesure ? Il ne faut pas se cacher que les modifications observées, l'éosinophilie en particulier, sont surtout contemporaines des complications, et ne précèdent celles-ci que de peu et bien exceptionnellement. Des examens quotidiens seraient plus utiles, mais irréalisables. En fait, bien que Renzo ait montré qu'un léger déplacement de la formule sanguine vers la forme agranulocytaire n'avait aucune signification défavorable, on conseille d'interrompre le traitement lorsqu'il est constaté : *a*) une éosinophilie supérieure à 10% ; *b*) une polynucléose neutrophile inférieure à 45% ; *c*) une hyperleucocytose avec neutrophilie intense. Une recherche simple, pouvant être répétée souvent et d'une utilité incontestable, consiste en l'épreuve du purpura provoqué par hypertension veineuse d'Ed. Weill et Chaliér, ou signe du lacet de Frugoni : un lien élastique maintenu 10 minutes à la partie inférieure du bras entraîne, en cas de fragilité capillaire, l'apparition sur l'avant-bras de taches pétéchiales. D'après Jones et Tocantins, trois ou quatre chiquenaudes sur les veines distendues favoriseraient l'éruption. Mais tous les degrés s'observent dans le nombre et la dimension des pétéchies. Aussi le procédé de Hess, aussi peu complexe, paraît plus précis : la compression est faite par un brassard pneumatique (oscillomètre, par exemple) pendant 3 minutes. La pression étant de 100 mm. de mercure, il est convenu que l'épreuve est positive lorsqu'on dénombre 10 ou 20 taches au moins.

Enfin, il ne paraît pas inutile d'associer à l'or diverses médications qui « augmenteraient la tolérance » du sujet. Il semble qu'un traitement hépatique ait quelque résultat.

Villaret, Imbert et Justin-Besançon y avaient insisté depuis longtemps : cholagogues, opothérapie. On peut administrer du glucose, une glycémie élevée diminuant la tendance aux chocs de toute nature (Barial et Seguin). Léon Bernard obtenait de bons résultats en mélangeant du gluconate de calcium à la crisalbine. Enfin, en plus des extraits de rate (lipo-splénine), on a préconisé les « désensibilisants » : l'hyposulfite de soude et mieux l'hyposulfite de magnésium, « l'ion Mg étant un anesthésique des terminaisons nerveuses du sympathique » (Mollard). Il est certain, d'ailleurs, M. le Professeur Leuret l'a montré, que l'hyposulfite de soude empêche *in vitro* la floculation du sérum de lapin par le chlorure d'or, et élève le seuil toxique expérimental des sels d'or.

Malgré cela, les accidents sanguins pourront arriver. Est-il possible, alors, de mettre en œuvre une thérapeutique pathogénique ? L'expérience a été faite dans le traitement arsenical de la syphilis. Pensant se trouver en face d'accidents biotropiques, les disciples de Milian ont poursuivi les injections en augmentant les doses ; conduite logique, mais dont les effets ont été, pour le moins, déconcertants. Aussi, après avoir interrompu la cure, devra-t-on se contenter de traiter les symptômes isolément.

Le traitement des états hémorragiques post-auriques ne diffère pas du traitement des autres états hémorragiques. Certaines médications spéciales seront, par contre, employées dans les états anémiques et agranulocytaires. Les antihémorragiques banaux ne sont qu'un adjuvant : chlorure de calcium : 4 gr. par jour au minimum ; injections de peptone sous-cutanées : 5 à 10 cc. d'une solution à 5 % ; pectine ; extraits de plaquettes (coagulène), sérum hémopoïétique (hémostyl), sérum sérique (anthéma). Par contre, il semble que la calci-thérapie intra-veineuse (5 cc. de chlorure de calcium à 50 % tous les deux jours) soit suivie d'un effet favorable. On se méfiera des sérums animaux qui pourront entraîner des réactions chez les sujets considérés, la plupart présentant une grande instabilité humorale. Un procédé à employer paraît

être l'isohémothérapie qui ne présente pas ces inconvénients : on devra d'abord essayer les injections intra-musculaires de sang : 20 à 50 cc. tous les 2 ou 3 jours, intervention simple, rendant inutile la recherche du groupe sanguin du donneur et du receveur, éliminant l'intermédiaire du citrate de soude. On injecte ainsi un sang frais dont les plaquettes et ferments de coagulation sont intacts. Une contagion possible sera évitée par l'emploi du sang d'un membre de la famille. Ce procédé, mis en valeur depuis longtemps par Chalié, par Basch, est suivi d'améliorations équivalentes à celles qu'on obtient par les petites transfusions intra-veineuses. Enfin, en cas d'hémorragies graves, les grandes transfusions seront nécessaires.

Dans les formes anémiques, le foie de veau, l'extrait de muqueuse gastrique, les acides aminés tels que le tryptophane et l'histidine (hémotra) donnent de bons résultats, mais parfois trop longs à venir chez des malades graves. De grosses transfusions, substitutives en quelque sorte, et la radiothérapie seront effectuées dans les cas graves.

Dans les syndromes agranulocytaires, enfin, tout a été essayé. Vaccins, sérums antistreptococciques (Zikowski), mercurochrome, sels d'acridine,... ont semblé agir peu. Les médications leucogènes : lait, dmelcos, extraits leucocytaires, nucléinate de soude,...ont été utilisés avec des résultats variables. On préconise actuellement un nucléotide de pentose en injections bi-quotidiennes de 10 cc. d'une solution à 7%. Jackson aurait ainsi guéri 51 agranulocytoses sur 69. La radiothérapie des os longs devra être employée (Friedemann), à faible dose (1/20 de la dose d'érythème). Les transfusions massives et répétées ont eu parfois une réelle action. Enfin, l'opothérapie médullaire n'est pas à délaissier.

Il ne peut être question de reprendre l'aurothérapie chez les malades qui ont survécu à un purpura ou à une agranulocytose. Même, si le trouble a été bénin, on ne saurait trop conseiller la prudence, car « souvent un accident en appelle un autre, et le dernier maillon de cette chaîne risque d'en être le plus grave » (Bourderon).

CONCLUSIONS

I. On ne peut contester et l'on ne doit méconnaître l'existence d'accidents hématologiques pouvant survenir au cours de tout traitement aurique.

II. Ces complications revêtent des aspects cliniques très variés, souvent difficiles à classer dans les cadres de la pathologie sanguine. On peut les grouper ainsi, provisoirement :

A. Syndromes purpuriques.

Hémorragies isolées ;

Purpura simplex ;

Purpura hémorragique ;

Formes associées à une grande insuffisance hépatique.

B. Syndromes agranulocytaires.

Formes pures.

Formes associées : à des états anémiques et hémorragiques ; — à une grande insuffisance hépatique ; — à des états leucémiques ou pseudo-leucémiques.

III. Les syndromes purpuriques sont caractérisés par des troubles du temps de saignement et du temps de coagulation, des signes de fragilité capillaire, et surtout par une diminution des plaquettes sanguines avec irrétractilité du caillot.

IV. Les syndromes agranulocytaires sont constitués par une leucopénie avec neutropénie, s'associant parfois à une anémie aplastique hémorragique.

V. La fréquence de ces accidents, difficile à fixer, peut être grossièrement évaluée à 0,5 % pour les syndromes purpuriques et à 0,1 % pour les syndromes agranulocytaires.

VI. En se limitant aux 77 observations rapportées, on peut déduire les remarques étiologiques suivantes :

a) Prédisposition relative des femmes (60 %) et des adultes jeunes ;

b) Fréquence anormale d'antécédents hémorragiques et hémoclasiques ;

c) Prédominance des accidents lors de la première série de traitement (70 %) ;

d) Association ou préexistence d'accidents cutanéomuqueux dans certains cas ;

e) Influence de la nature, de la dose et de la voie d'introduction du médicament impossible à préciser.

VII. Le pronostic de ces accidents est grave. Mortalité de 40 % dans les purpuras hémorragiques, et de 75 % dans les syndromes agranulocytaires.

VIII. Leur pathogénie est inconnue de façon précise. Si le rôle du terrain individuel paraît primordial, on ne peut rejeter l'intervention éventuelle possible des facteurs toxique et biotropique.

IX. Leur prophylaxie réside plus en l'étude du terrain et la surveillance des sujets traités qu'en recherches pharmacologiques.

X. Le traitement, purement symptomatique, paraît le plus souvent peu efficace.

Vu ;

Le Doyen,

Pierre MAURIAC

Vu, bon à imprimer,

Le Président de la Thèse,

DUPÉRIÉ

Vu et permis d'imprimer ;

Bordeaux, le 7 novembre 1934

Le Recteur de l'Académie

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI, PERTRAND-FONTAINE (Mine), LICHTWITZ et FOUQUET. — « De l'origine splénique du purpura des hépatiques », *Paris-Médical*, 21 mai 1932.
- ACHARD, BARIÉTY et DESBUQUOIS. — « Sur deux cas d'angine nécrotique avec hypogranulocytose, anémie et purpura », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, s. du 8 mai 1931.
- ACHARD, COSTE et CAHEN. — « A propos des désordres hématologiques provoqués par les sels d'or », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 22 avril 1932, p. 547.
- ACHARD, HOROWITZ et PATEY. — « Angine hypogranulocytaire », *Le Sang*, n° 8, 1933.
- AGASSE-LAFONT. — « Le diagnostic des anémies », *Le Monde Médical*, juin 1933, p. 709.
- « Caractères hématologiques des purpuras toxiques benzoliques », *Clinique et Laboratoire*, 20 janvier 1934, p. 17.
- ALBOT. — « Les accidents de l'aurothérapie. Prophylaxie. Traitement » *Journal des Praticiens*, 13 février 1932.
- ALEXANDRESCU-DERSCU, CLAUDIAN et GHIONI. — « Syndrome agranulocytaire avec anémie et purpura pendant le traitement au néosalvarsan et bismuth », *Le Sang*, n° 5, 1933.
- AMAT. — « Syndrome de purpura hémorragique mortel au cours d'un pyo-pneumo-thorax tuberculeux spontané traité par la crisalbine intra-pleurale », *Arch. Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, janvier 1930, p. 171.
- AMELIO. — « Contributo clinico allo studio dello porpore auriche », *La Riforma Medica*, 16 septembre 1933, n° 37, p. 1381.
- AMEUILLE et BRAILLON. — « Sept cas de syndrome agranulocytaire aurique », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 9 décembre 1932, p. 1627.
- AMEUILLE et HINAULT. — « Les accidents de l'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire et leur portée », *Paris Médical*, 2 janvier 1932, p. 33.
- AMEUILLE et KLOTZ. — « Aurothérapie de la tuberculose pulmonaire :

- Indications, dosage, résultats », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 28 novembre 1930, p. 1759.
- AMEUILLE, KUDELSKI et JOSEPH. — « Aleucie hémorragique d'apparition retardée observée au cours d'un traitement par la crisalbine », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 1^{er} décembre 1933, p. 1428.
- ANGERAS et GINSBOURG. — « Aleucie hémorragique post-chrysothérapique », *Le Sang*, n° 7, 1932.
- ARLOING, DUFOURT et DEMONFAUCON. — « Cycle de l'or chez les tuberculeux pulmonaires », *Lyon Médical*, 8 mai 1932, p. 588 et *C. R. Soc. Biol.*, 1931, n° 5.
- « Sur la fixation de l'or dans les viscères des cobayes sains et des cobayes tuberculeux », *Soc. Biol. Lyon*, 21 mars 1932.
- ARMAND-DELILLE, HECHTER et BAYLE. — « Accidents auriques graves chez un enfant ayant des antécédents d'anaphylaxie », *Rev. de la Tuberc.*, 1932, p. 1031.
- ARMAND-DELILLE, CAVOIS et BAYLE. — Intoxication aurique grave avec manifestations cutanées et modifications sanguines », *Bull. de la Soc. de Pédiatrie de Paris*, séance du 20 décembre 1932, p. 654.
- AUBERT. — *La précision des numérations hématologiques*, thèse, Paris, 1934, n° 600.
- AUBERTIN (Ch.). — « Syndrome hémophilique et syndrome hémogénique dans les états hémorragiques d'origine hépatique », *Le Sang*, n° 7, 1932, p. 808.
- « Le traitement des anémies médicamenteuses », *Le Monde Médical*, juin 1933, p. 769.
- AUBERTIN (Ch.) et LÉVY. — « L'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires », *Arch. des mal. du cœur, vaisseaux et sang*, juin 1928, p. 369.
- AUBERTIN (E.). — *Le foie et la tuberculose*, thèse, Bordeaux, 1922, n° 96.
- AUTRAN. — *La chrysothérapie dans le traitement de la tuberculose pulmonaire : un sel d'or insoluble*, thèse, Paris, 1934, n° 32.
- BAITE. — « Purpura symptomatique d'une poussée évolutive au cours de deux cas de tuberculose ganglio-pulmonaire chez l'enfant », *Le Monde Médical*, 1^{er} octobre 1933, p. 914.
- BALMÈS. — « La chrysothérapie dans l'asthme bronchique », *Montpellier Médical*, 15 mars 1934, p. 174.
- BENHAMOU, TERNIN et LOFRANI. — « Agranulocytose post-stovarsolique », *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 27 octobre 1932, p. 1162.

- BERNARD (L.). — « A propos d'une nouvelle méthode chimiothérapique contre la tuberculose », *Bull. Acad. de Méd.*, 16 juin 1925.
- « Etude résumée d'une première série de cas de tuberculose pulmonaire traités par le thiosulfate double d'or et de sodium », *La Presse Médicale*, 17 avril 1926.
- BERNARD et MAYER. — « Quatre années d'expérience du traitement de la tuberculose pulmonaire par la méthode danoise d'aurothérapie », *Bull. de l'Acad. de Méd.*, séance du 19 mars 1929, p. 403.
- BERNARD, MAYER et HECHTER. — « Tuberculose et sels d'or. Cinq ans de traitement au dispensaire Léon-Bourgeois », *Annales de Médecine*, n° 3, octobre 1933.
- BERTHIER. — « Asthme et éosinophilie paroxystique au cours de la chrysothérapie », *Soc. de Méd. de Marseille*, 26 mars 1932.
- BLONDE. — « Tests biochimiques de l'insuffisance hépatique », *Journ. de Méd. et Chir. prat.*, 10 novembre 1933, p. 793.
- BOCAGE et FILLIOL. — « Angine agranulocytaire et purpura hémorragique au cours d'un traitement antisypilitique », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 28 décembre 1928, p. 1807.
- BOUCHER. — *Les accidents hématologiques de la chimiothérapie*, thèse, Paris, 1933.
- BOURDERON. — *Traitement des rhumatismes chroniques par les sels d'or*, thèse, Paris, 1934, n° 376.
- BRAILLON. — « Leucocytose pseudo-leucémique après aurothérapie », *Le Sang*, n° 1, 1934, p. 99.
- « Eruption bulleuse et désordres sanguins après chrysothérapie », *Le Sang*, n° 2, 1934, p. 227.
- « Agranulocytose au cours de la chrysothérapie. Rechute. Guérison », *Le Sang*, n° 2, 1934, p. 231.
- « Agranulocytose au cours de l'aurothérapie. Guérison. Reprise de l'aurothérapie sans incidents », *Le Sang*, n° 3, 1934, p. 352.
- « Agranulocytose et ictère grave au cours de l'aurothérapie », *Le Sang*, n° 3, 1934, p. 356.
- BREYSSE. — *Purpura hémorragique chronique traité et guéri par la sérothérapie familiale*, thèse Lyon, 1930, n° 336.
- BRODIN et DUMAS. — « Un cas d'aleucie hémorragique aiguë à streptocoques », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 25 mai 1934, n° 19.
- CARDIS et BOURGUIGNON. — « A propos de la posologie des sels d'or », *Journ. Méd. de Leysin*, mars 1932.
- CARNOT, DELAFONTAINE et VÉRAN. — « Purpura hémorragique avec syndrome agranulocytaire », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 juin 1931.
- CASSOUTE, POINSO, ZUCCOLI, MONTUS et GUEIRARD. — « Agranulocytose pure après deux injections de novar. Eosinophilie. Guérison ». *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 8 janvier 1932, p. 14.

- CAUSSADE et TARDIEU. — « Les maladies du poumon et l'infection tuberculeuse », *Le Monde Médical*, mars 1931, 1932, 1933, 1934.
- CHABAUD, GINSBOURG et LANGLET. — « Un cas de syndrome agranulocytaire aurique fruste », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3 novembre 1933, p. 1238.
- CHALIER et NAUSSAC. — « Le traitement de l'agranulocytose », *Journ. de Méd. et Chir. prat.*, 25 avril 1934, p. 277.
- CHALIER, PLAUCHU et BADINAND. — « Sur un cas de syndrome agranulocytaire post-aurique », *Lyon Médical*, 1^{er} juillet 1934, p. 774.
- CHEVALLIER, COLIN, BERNARD et ELY. — « Sur les formules sanguines des syndromes hémorragiques toxiques », *Le Sang*, n° 8, 1932, p. 917.
- COHEN. — « Sur la classification de l'agranulocytose », *Le Sang*, n° 9, 1933.
- COLBERT. — « Hémorragies intestinales et chrysothérapie », *La Gaz. Méd. du S.-O.*, 15 avril 1934, p. IV.
- « Les sels d'or en pratique courante », *Journ. des Praticiens*, 9 novembre 1932.
- « Notes critiques de thérapeutique pratique sur la tuberculose pulmonaire », *Gaz. hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux*, décembre 1932.
- COLBERT et PIGEON. — « De l'importance du seuil d'intolérance et du seuil d'action au cours de la chrysothérapie chez les tuberculeux », *Gaz. hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux*, 5 avril 1931, p. 211.
- CONTERNO. — « Sur l'activité thérapeutique de l'or colloïdal et son action sur les globules blancs du sang », *C. R. de Soc. de Biologie*, séance du 31 janvier 1925, p. 228.
- CORDIER. — « Des variations du taux leucocytaire, de la cholestérinémie, de la résistance globulaire et de la glycémie après injections de divers produits », *Soc. de Biologie*, séance du 18 octobre 1930, p. 168.
- CORDIER et GAILLARD. — « Accidents et contre-indications de l'aurothérapie », *Lyon Médical*, 9 juin 1929, p. 734.
- CORDIER, GAILLARD et CARLE. — « Notes sur l'aurothérapie. Résultats éloignés : 1925-1929. Statistique portant sur 110 cas », *Lyon Médical*, 9 juin 1929, p. 731.
- CORDIER, GRIVET et NAUSSAC. — « Un cas d'agranulocytose », *Lyon Médical*, 11 septembre 1932, p. 281.
- CORDIVIOLA. — « Lesiones cutaneas y mucosas producidas por las sales de oro », *La Semana Medica*, n° 49, 8 décembre 1932, p. 1694.
- COSTE. — « Un cas de leucémie à cellules indifférenciées et à évolution suraiguë observée chez un tuberculeux pulmonaire traité par

- les sels d'or », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 16 mars 1934, p. 456.
- « Chrysothérapie des rhumatismes », *Journ. des Praticiens*, 1933, n° 37, 38, 39, 41, 43, 45.
- COSTANZI. — « Les manifestations purpuriques de la maladie sérique », *La Diagnosi*, n° 105, janvier 1931.
- COSTE et BOURDERON. — « Sur l'utilité des contrôles hématologiques des rhumatismes chroniques », *Paris Médical*, 3 décembre 1928, p. 478.
- COURMONT, GARDÈRE et PICHAT. — « Valeur comparée du pouvoir bactéricide sur le bacille de Koch du sérum et de l'urine des tuberculeux », *Lyon Médical*, 19 mars 1933, p. 151.
- « Rôle des sels d'or dans la production du pouvoir bactéricide chez l'homme », *Lyon Médical*, 10 décembre 1933, p. 671.
- « Limites de l'action des sels d'or sur les cultures homogènes du bacille de Koch », *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, n° 32.
- COURTOIS. — « Anémie aplastique chez un tuberculeux pulmonaire traité par l'hyposulfite double d'or et de sodium », *Rev. belge de la Tuberc.*, janvier 1933.
- DEBAILLE. — *Manifestations post-arsénobenzoliques imputables au biotropisme de Milian*, thèse, Bordeaux, 1930, n° 98.
- DEBÉNÉDETTI. — « Accidents consécutifs à la chrysothérapie », *L'Art Médical*, 30 avril 1934, p. 17.
- DENÉCHAUD et BIGOT. — « A propos de quelques accidents au cours de la chrysothérapie », *Arch. Méd. d'Angers*, décembre 1931, p. 177.
- DÉSAUNAY. — *Diagnostic de la tuberculose par la leucocyto-réaction aux sels d'or*, thèse, Paris, 1934, n° 482.
- DESCHAMPS et BAIZE. — « Anémie aplastique cryptogénétique à forme aiguë fébrile », *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 9 janvier 1931.
- DOXIADÈS. — « Agranulocytose chronique fruste », *Klin. Woch.*, n° 10, 5 mars 1932.
- DRIVER et MELLER. — « Untowards results from the use of gold compounds. Report of a fatal case », *Arch. of Dermat. and Syphil.*, janvier 1931, p. 87.
- DUBREUIL (G.). — *Organes lymphopoiétiques, hématopoiétiques et hématolytiques*, 1 vol., Vigot, Paris, 1926.
- DUFOURT, VACHON et BRUN. — « Série récente d'accidents dus à la chrysothérapie », *Lyon Médical*, 16 juillet 1933, p. 80.
- DUFLOS. — *Stomatite aurique chez les tuberculeux pulmonaires*, thèse, Paris, 1934, n° 382.
- DUMAREST, LEBEUF, MOLLARD et PAVIE. — « Intoxication, biotro-

- pisme, intolérance au cours des accidents de la chrysothérapie », *Journ. de Méd. et Chir. prat.*, 1932, p. 277.
- DUMAREST, LEBEUF, THIERS et MOLLARD. — « Les troubles hépatiques chez les tuberculeux pulmonaires traités par les sels d'or », *Paris Médical*, 7 janvier 1933, p. 33.
- DUMAREST et MOLLARD. — « Sur une méthode capable d'augmenter la tolérance des tuberculeux pulmonaires à l'égard des sels d'or », *Bull. Acad. de Méd.*, 7 juin 1932.
- DUMAREST, MOLLARD et PAVIE. — « Les modifications de la formule sanguine au cours de l'aurothérapie », *C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 20 juin 1931, p. 794.
- DUMAREST, MOLLARD, PAVIE et LEFÈVRE. — « A propos des accidents et des résultats de la chrysothérapie dans la tuberculose pulmonaire », *L'Avenir Médical*, novembre 1931.
- DUMON. — *Considérations sur la chrysothérapie de la tuberculose pulmonaire*, thèse, Marseille, 1934.
- DUMONT. — « Contribution à l'étude de la chrysothérapie des tuberculeux », *Paris Médical*, 11 janvier 1930, p. 44.
- DUPÉRIÉ. — *Contribution à l'étude de l'évolution de la formule hémoleucocytaire dans la tuberculose pulmonaire*, thèse, Bordeaux, 1911, n° 76.
- DURON. — « Etude de la vitesse de sédimentation de 38 cas de tuberculose pulmonaire traités par la chrysothérapie », *Bull. méd.-climatique de Cambo*, n° 29, 1^{er} trimestre 1933.
- DUTRÉNIT. — « Note sur la sédimentation des hématies dans la tuberculose pulmonaire », *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 30 juin 1934, p. 520.
- DUVERGER. — « Chrysothérapie : purpura hémorragique », *Gaz. Méd. de Nantes*, 1^{er} avril 1932, p. 175.
- EDWARDS. — *Accidents cutanés de la chrysothérapie*, thèse, Montpellier, 1934, n° 30.
- ENRIQUEZ. — *Nouveau traité de pathologie interne*, t. III : « Mal. du sang et des org. hématopoiétiques », Doin, Paris, 1933.
- FARJON, MAIZILLY et LEFÈVRE. — « Traitement de la tuberculose pulmonaire par les sels d'or », *La Presse Médicale*, n° 77, 26 septembre 1928, p. 1238.
- FAUTREL. — *Etude expérimentale des modifications de la coagulabilité sanguine et de la résistance globulaire par trois sels d'or*, thèse, Paris, 1934, n° 423.
- FERRER et ROVIRA. — « Purpura hémorragique apparu au cours d'un traitement aurothérapique », *Tuberculosis*, novembre et décembre 1932, p. 85.

- FIESSINGER et LAUR (Mlle). — « La fixation de l'or par les leucocytes granuleux », *Le Sang*, n° 6, 1934, p. 719.
- FIESSINGER, MERKLEN et BROUET. — « Deux cas d'aleucie hémorragique », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 26 janvier 1934, p. 98.
- FITZ-HUGH et COMROE. — « Etude de 18 cas d'angine agranulocytaire », *The Amer. journ. of the Med. Sc.*, n° 4, avril 1933.
- FLANDIN, ESCALLIER, SASSIER et JOLY. — « Un cas d'agranulocytose mortelle par intolérance à l'or chez un tuberculeux pulmonaire », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 7 avril 1933, p. 556.
- FLORAND, NICAUD et FROMENT. — « Syndrome hémorragique et purpurique au cours du traitement arsenical de la syphilis chez un hémogénique », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 juillet 1932, p. 1260.
- FORAN, SHEAFF et TRIMMER. — « L'angine agranulocytaire. Son traitement par l'administration parentérale et orale d'extrait de foie », *The Journ. of the Am. Med. Assoc.*, 17 juin 1933.
- FORESTIER. — « Traitement du rhumatisme chronique par les sels d'or », *Soc. de Médecine de Paris*, 28 novembre 1931 et 14 février 1930.
- FOURCADE. — *Les accidents thérapeutiques de la chrysothérapie dans le traitement de la tuberculose pulmonaire*, thèse, Montpellier, 1931, n° 40.
- « Les accidents de l'aurothérapie », *Montpellier Médical*, 15 novembre 1933, p. 339.
- FRED et DAMASHEK. — « Agranulocytose expérimentale », *Arch. of int. Med.*, n° 1, janvier 1932.
- FURIC. — *Les accidents des sels d'or*, thèse Paris, 1934.
- GAK. — *Trois années d'expérience de l'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire*, thèse, Montpellier, 1932, n° 12.
- GALAVIELLE. — *Contribution à l'étude de l'agranulocytose et des syndromes agranulocytaires*, thèse, Montpellier, 1930.
- GARDÈRE. — *Contribution à l'étude des accidents cutanés de l'aurothérapie : un cas de kéralodermie*, thèse, Paris, 1931, n° 114.
- GATÉ, THIERS et CUILLERET. — « Transmission passive au cobaye d'un état de sensibilisation aurique avec réalisation expérimentale d'un œdème aigu allergique du poumon », *Bull. Soc. Derm. et Syph.*, 1933, p. 1235.
- GATÉ et ROUSSET. — « Accidents hémorragiques de la thérapeutique novarsénobenzolique », *Lyon Médical*, 12 mai 1929, p. 560.
- GATEL. — *Purpura au cours de la tuberculose infantile*, thèse, Paris, 1934, n° 476.
- GAUTIER et FAUVERT. — « Sur un cas d'angine nécrotique avec hypogranulocytose », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 5 juin 1931.

- GILBERT et MÈGE. — « Contribution à l'étude des suspensions huileuses de sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire », *Journ. Méd. de Leysin*, juillet 1933.
- GIRAUD. — « Les sels d'or en suspension huileuse dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Accidents graves avec le solganal B », *La Presse Médicale*, 20 septembre 1933, p. 1456.
- *Sels d'or solubles et insolubles dans le traitement de la tuberculose pulmonaire*, thèse, Paris, 1934.
- GIRBAL. — « L'insuffisance hépatique des tuberculeux pulmonaires et les sels d'or », *Le Progrès Médical*, 3 février 1934, p. 185.
- GOUGEROT. — « Aurides cutanées », *Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syph.*, séance du 10 décembre 1931.
- GOUGEROT et BLUM. — « Stomatite aurique érythémateuse, purpurique exulcéreuse », *Bull. Soc. fr. Dermat. et Syph.*, 1933, p. 256.
- « Syndrome hémogénique déclenché tardivement par l'or », *ibid.*, p. 877.
- GOUGEROT et BURNIER. — « Erhythrodermie palmaire bilatérale à la suite d'injections de sels d'or », *Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syph.*, 1929, p. 64.
- GOUGEROT, COHEN et URHÏ. — « Anaphylaxie à l'or », *Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syph.*, 1933, p. 366.
- GRIVEAUD. — « Purpura aurique avec bulles », *Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syph.*, séance du 19 mai 1932.
- GRAVIER et GATÉ. — « Lichen plan atypique post-chrysothérapique », *Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syph.*, 1933, p. 1057.
- GUERRA. — *Traitement de la tuberculose pulmonaire par les injections intra-musculaires de sels de chaux (gluconate)*, thèse, Montpellier, 1934, n° 16.
- HANNA. — *Prévention et traitement des accidents de l'aurothérapie*, thèse Paris, 1931.
- HINAULT et BRAILLON. — « Huit cas de purpuras au cours de la chrysothérapie », *Revue de la Tuberc.*, n° 4, avril 1933, p. 406.
- HINAULT et MOLLARD. — *Le traitement aurique de la tuberculose*, 1 vol., Vigot, Paris, 1934 (Bibliographie très complète sur l'aurothérapie).
- HORNUSS et KRASSNOFF. — « Présence de l'or dans les lésions tuberculeuses du testicule chez le lapin soumis à la chrysothérapie », *C. R. Soc. Biologie*, n° 13, séance du 14 avril 1934.
- HOUR (D'). — « Les sels d'or à l'épreuve de la VII^e conférence internationale de la tuberculose », *Journ. des Sc. Méd. de Lille*, 2 juillet 1933, p. 33.
- HUDELO, RABUT et CUEX. — « Lupus érythémateux exanthématis-

- que, traité par les sels d'or », *Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syph.*, février 1929, p. 123.
- HUGHES et SHRIVASTAVA. — « Blood changes following injection of sanocrysin in pulmonary tuberculosis », *The Brit. Med. Journ.*, n° 3632, 16 août 1930, p. 248.
- JACOB et DOUADY. — « Un cas d'agranulocytose chez une tuberculeuse traitée par la crisalbine », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 2 mai 1930, p. 798.
- JACQUELIN et ALLANIC. — « Sur un nouveau cas d'agranulocytose post-chrysothérapique », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 22 avril 1932, p. 539.
- JAUNEAU. — *Les accidents de la médication aurique. Leur polymorphisme*, thèse, Paris, 1931, n° 13.
- JAUSION, FAUTREL et CHAMPSAUR. — « Essai d'interprétation expérimentale des accidents cutanés chimiothérapiques », *V^e congrès des Derm. et Syph. de langue franç.*, Lyon, juillet, 1934.
- JONES et TOCANTINS. — « Une épreuve simple de la résistance des capillaires : le signe de la chiquenaude », *The American Journ. of the Med. Sciences*, avril 1933.
- JULLIEN (W.). — « Aleucie hémorragique observée au cours d'un traitement par la crisalbine. Evolution favorable », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 2 février 1934, p. 174.
- « L'emploi des sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire », *Gaz. Méd. de France*, 15 février 1932.
 - « Remarques sur les modifications sanguines au cours de la chrysothérapie », *Revue de la Tuberculose*, février 1934, p. 162.
 - « La chrysothérapie dans la tuberculose pulmonaire. Solutions aqueuses ou suspensions huileuses », *Paris Médical*, 18 août 1934, p. 127.
- JULLIEN et MOLLARD. — « Aurosensibilité et auro-résistance », *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 20 décembre 1932, p. 929.
- LACAPÈRE. — « Au sujet des accidents de la chrysothérapie », *Le Sang*, 1932, p. 221.
- LAFARGUE. — « Traitement du purpura par les interventions portant sur la rate », *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 20-30 août 1933, p. 615.
- LAFONT. — « Dix ans de chrysothérapie (1924-1934) », *Le Progrès Médical*, 3 mars 1934, p. 369.
- LAIGNEL-LAFASTINE et REYT. — « Accidents hémorragiques au cours de la chrysothérapie », *Le Sang*, n° 4, 1932, p. 452.
- LANDAU et HEJMAN. — « Sur la diathèse hémorragique au cours du purpura hémorragique », *La Presse Médicale*, 31. janvier 1934, p. 174.

- LAURÈS et KENIG. — « Un cas d'agranulocytose hémorragique », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 8 mai 1931.
- LEBEUF et MOLLARD. — « Les aurides muqueuses et cutanées », *La Presse Médicale*, 13 septembre 1930, p. 1239.
— « La chrysothérapie du lupus nodulaire », *Paris Médical*, 1^{er} août 1931.
- LEBEUF, MOLLARD et PAVIE. — « La phase de saturation dans la chrysothérapie », *Lyon Médical*, 4 novembre 1931.
- LEURET. — « Sels d'or et tuberculose », *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 30 juin 1934, p. 475.
- LEURET et CAUSSIMON. — « Contribution à l'étude de l'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire », *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 30 novembre 1932, p. 871.
- LEURET, CAUSSIMON et DAYDREIN. — « Le traitement de la tuberculose pulmonaire par la sanocrysine de Mollgaard », *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 20 février 1929, p. 142.
- LEVENT. — « A propos des accidents sériques », *Gaz. des Hôpitaux*, 25 juillet 1934, n° 59.
- LÉVI. — « L'épreuve de la sédimentation des hématies au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire », *La Tunisie Médicale*, février 1932.
- LITAUER. — *Les purpuras aigus hémorragiques avec syndrome agranulocytaire au cours du traitement antisyphilitique*, thèse, Paris, 1932.
- LOPO DE CARVALHO et FERREIRA DE MIRA. — « Influence des injections sous-cutanées de sanocrysine sur la sédimentation globale du cobaye », *C. R. des séances de la Soc. Biol.*, 1926, p. 910.
- LOWENBRAUN. — *Le gluconate de calcium en phthisiothérapie*, thèse, Paris, 1934, n° 583.
- LUELMO, VIZCAINO Y CASANUEVA. — « Purpura hemorragica durante el tratamiento por las sales de oro », *Arch. de Med., Cirurgia y espec.*, 4 août 1934, p. 850.
- LUMIÈRE et JULLIARD (Mlle). — « Sur l'absorption et l'élimination des thiodérivés aureux », *Soc. de Biologie*, Lyon, 20 octobre 1930, p. 396.
- MAHÉ, DECHAUME et CHAPARD. — « Syndrome agranulocytaire post-arsénobenzolique », *Rev. de Stomatol.*, novembre 1933, p. 643.
- MALLIÉ. — « Un sel d'or bien toléré : l'auro-thioglycolate de calcium », *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 20 novembre 1933, p. 797.
- MANAS. — « Purpura hemorragica aureotoxica », *Annales de Vias dig., Sangre y Nutrition*, n° 4, octobre 1930, p. 195.
- MARGAROT, RIMBAUD et BÉTOULIÈRES. — « Syndrome agranulocy-

- taire au cours d'un traitement aurique», *Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syphil.*, avril 1934, p. 545.
- MARGOLIS, CONNER, BIRKELAND et SHARD. — « Agranulocytose et hypogranulocytose », *Arch. of int. Med.*, n° 1, janvier 1932.
- MARRIOT. — « L'agranulocytose et son traitement par la nucléotide pentosique », *The Lancet*, 3 mars 1934.
- MAZET et DAUMAS. — « Contribution à l'étude de l'agranulocytose et des syndromes agranulocytaires », *Paris Médical*, 26 septembre 1931, p. 255.
- MAYOUX et MOLLARD. — « Les sels d'or en O.-R.-L. », *Paris Médical*, 2 septembre 1933, p. 186.
- MERKLEN, GÉRY et ISRAEL. — « Etude clinique et anatomique d'un cas d'aleucie vraie », *La Presse Médicale*, 6 octobre 1934, n° 80, p. 1553.
- MERKLEN, GOUNELLE et KABAKER. — « Hémogénie d'aspect banal comme premier stade d'une leucémie aiguë », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 19 janvier 1934, p. 71.
- MERKLEN et ISRAEL. — « Intoxication par le benzol : Aleucie hémorragique », *Le Sang*, n° 6, 1934.
- MIKULOWSKI. — « Agranulocytose avec transformation ultérieure en leucémie », *Le Sang*, n° 6, 1934, p. 732.
- MOLLARD. — *Le traitement de la tuberculose pulmonaire par les sels d'or*, thèse, Lyon, 1929.
- « Note sur l'absorption et sur l'action des sels d'or en suspension huileuse, sels hydrosolubles et sels insolubles dans l'eau », *Lyon Médical*, 29 octobre 1933, p. 464.
- « Oléochrysothérapie de la tuberculose pulmonaire », *Lyon Médical*, 29 mai 1932.
- « Les accidents importants de la chrysothérapie et leur thérapeutique », *Journ. de Méd. et Chir. prat.*, 10 décembre 1933, p. 854.
- « Les sels d'or en suspension huileuse dans le traitement de la tuberculose pulmonaire », *La Presse Médicale*, 10 mars 1934, p. 395.
- MOLLARD, PÉTOURAUD et TREPOZ. — « Etude radiologique des sels métalliques hydrosolubles injectés dans les muscles », *Lyon Médical*, 21 janvier 1934, p. 73.
- MONTPELLIER et MANDAUX. — *Pratique hématologique*, 1 vol., Doin, Paris, 1933.
- MOULINIER, CHANIAL et AGNÈS. — « Purpura hémorragique mortel au cours de la chrysothérapie », *Lyon Médical*, 1^{er} octobre 1933, p. 362.

- NÉEL. — « Purpura hémorragique mortel au cours de la chrysothérapie », *La Normandie Médicale*, n° 4, avril 1934, p. 116.
- NICOLAS, LEBEUF et CHARPY. — « Purpura aurique », *Bull. de Soc. fr. de Dermat. et Syph.*, séance du 28 janvier 1932, p. 328.
- NICOLAS, LEBEUF et MOLLARD. — « Sur quelques accidents inédits de la chrysothérapie », *Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syph.* séance du 16 juin 1932.
- ŒSTREICH. — « Le comportement des plaquettes sanguines chez le sujet normal et chez le malade tuberculeux », *Munch. mediz. woch.*, 4 novembre 1932, p. 1794.
- OLMER et BERNARD. — « Agranulocytose post-arsénobenzolique » *Le Progrès Médical*, 3 mars 1934, p. 374.
- PAPP et ANTIGNINI. — « Contribution à l'étude du purpura thrombopénique », *Arch. dell'Istit. bioch. ital.*, août 1932.
- PARAF et PENEY. — « Quelques points de la chrysothérapie de la tuberculose pulmonaire », *Revue de la Tuberc.*, mars 1932, p. 287.
- PASCAL. — *Le purpura au cours du traitement de la syphilis par les arsénobenzènes*, thèse, Paris, 1924, n° 423.
- PASTEUR-VALLERY-RADOT, GILBRIN et GAUTHIER-VILLARS (Mlle). — « Mode d'élimination du métal dans les néphrites expérimentales par les sels d'or », *La Presse Médicale*, 18 novembre 1933, p. 1824.
- PASTEUR-VALLERY-RADOT, MAURIC et HUGO (Mme). — « Désensibilisation ou accoutumance », *La Presse Médicale*, 14 avril 1934, p. 593.
- PATTE. — *Affections sanguines révélées par des accidents bucco-pharyngés*, thèse, Paris, 1934, n° 519.
- PAVIE et MOLLARD. — « Modification de la formule leucocytaire au cours des accidents du traitement aurique », *Lyon Médical*, n° 42, 16 octobre 1932, p. 405.
- PAVIE, MOLLARD et LEFÈVRE. — « Etude des modifications sanguines au cours de la chimiothérapie par les composés auriques ». *Rev. de la tuberc.*, octobre 1932, p. 804.
- PETIT. — *Contribution à l'étude et au traitement des symptômes, agranulocytaires toxiques*, thèse, Paris, 1933.
- PETRESCO, GINGOLD et ALMASANU. — « Syndrome thrombopénique post-arsénobenzolique. Calcithérapie intra-veineuse », *Le Sang*, n° 7, 1934, p. 872.
- PIÉCHAUD, DUTRÉNIT et GUIBERT. — « Le guttadiaphot », *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 30 juin 1934, p. 485.
- PIÉCHAUD, NANCEL-PÉNARD et GUIBERT. — « L'examen hématologique au point de vue des éléments blancs comme test de l'évolution de la tuberculose pulmonaire », *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 30 juin 1934, p. 500.

- PIÉCHAUD, GUIBERT et BENTÉGEAT. — « Les bases de l'examen hématologique au cours de la tuberculose pulmonaire », *Gaz. Méd. de France*, 1^{er} janvier 1934, p. 20.
- PIÉRY. — « Chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire », *Le Monde Médical*, novembre 1931, p. 925.
- POIX. — « Traitement chimiothérapique de la tuberculose pulmonaire », *La Presse Médicale*, 3 juin 1925, p. 729.
- POLICARD, DUFOUR, ANSTETT et PETEY. — « Localisation de l'or dans l'organisme au cours de la chrysothérapie », *Lyon Médical*, t. CLII, 1^{re} série, p. 42.
- RAFFIN DE LA AFFINIE (DE). — *Purpura et tuberculose*, thèse, Bordeaux, 1905, n° 75.
- RAIMBAULT. — « Les accidents buccaux de l'aurothérapie », *Rev. de Stomatologie*, mars 1933 p. 144.
- RAIMONDI Y SANGIOVANNI. — « Purpura hemorrhagica de origen sanocrisinico », *Rev. de la Soc. de medic. int. y de fisiol.*, 1926, p. 511.
- RAPONSKY. — « Incoagulabilité sanguine *in vitro* par les sels d'or », *Gaz. des Hôpitaux*, n° 59, 25 juillet 1934.
- RATHERY, DÉROT, DOUBROW et JAMMET. — « Chrysopexie et chrysocyanose », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 16 juillet 1934, p. 1217.
- RATIA et LINZ. — « Les phénomènes de Sanarelli et de Schwartzmann ou allergie hémorragique », *Ann. de l'Inst. Pasteur*, août 1932.
- RENZO (Carusi). — « Le alterazioni ematologiche della crisoterapia. Ricerche cliniche e sperimentali », *Minerva Medica*, 15 décembre 1933, n° 50, p. 839.
- ROGER et BINET. — *Traité de physiologie normale et pathologique*, t. VII : « Sang et lymph. Réactions d'immunité », 1 vol. Masson, Paris.
- ROGER, WIDAL et TEISSIER. — *Nouveau Traité de Médecine*, t. IX : « Mal. du sang et des organes hématopoïétiques », Masson, Paris, 1927.
- ROLIN. — *Traitement de la tuberculose pulmonaire par l'hyposulfite double d'or et de sodium*, thèse, Paris, 1926, n° 55.
- ROSKAM. — « Purpura expérimental par injection de sérum antiplaquettes », *Le Sang*, n° 2, 1934, p. 129.
- « Syndrômes hémophilo-hémogéniques et syndromes hémogéniques par administration de liquoïde », *Le Sang*, n° 6, 1934, p. 605.
- ROULIN. — *Pleurésies tuberculeuses et leur traitement par les sels d'or*, thèse Paris, 1931, n° 121.
- SABRAZÈS. — « Dangers des sels d'or », *Gaz. hebdomadaire des Sc. Méd. de Bordeaux*, 22 mai 1932 p. 321.

- « L'érythème desquamatif récidivant de l'aurothérapie », *Gaz. hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux*, 12 juin 1932, p. 370.
- SABRAZÈS et SARIC. — « Les hémopathies lympho-monocytaires et agranulocytaires; leur confrontation avec les leucémies aiguës », *Gaz. hebd. Sc. Méd. Bordeaux*, 1934, n° 27, 29, 30, 35, 36, 37, 38, 39, 40.
- SASSIER. — « A propos d'un cas d'agranulocytose », *Rev. de Stomatologie*, n° 1, janvier 1934, p. 21.
- SECHER (Knud). — « Les états hémorragiques post-auriques », *Le Sang*, n° 7, 1934, p. 839.
- *Traitement de la tuberculose par la sanocrysine*, Paris, Baillière, 1932.
- SÉDILLOT. — « Les idiosyncrasies de la défense leucocytaire anti-floculats », *Le Monde Médical*, août 1934, p. 834.
- SEIFERT. — « Septicémie avec agranulocytose consécutive à une amygdalotomie », *Deutsche mediz. Woch.*, n° 46, 13 novembre 1931.
- SERGEANT. — *Les stomatites auriques*, thèse, Bordeaux, 1933.
- SÉZARY et BOUCHER. — « Agranulocytose bismuthique », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 27 novembre 1931.
- SIDI. — *Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie*, thèse Paris, 1932.
- SIMICI, POPESCO et BOCSAN. — « Considérations sur la résistance des capillaires », *La Presse Médicale*, 24 février 1934, p. 317.
- STEPHANI et DELORE. — « Effet de la sanocrysine sur la résistance générale des tuberculeux pulmonaires exprimé par les variations de la formule d'Ameth », *Progrès Médical*, 3 octobre 1931, p. 1689.
- STILLMUNKES. — « Purpura ecchymotique récidivant après sérothérapie antitétanique. Guérison par la sérothérapie maternelle », *Gaz. Méd. du S.-O.*, 1^{er} mars 1934, p. IX.
- « Purpura ecchymotique après sérothérapie antitétanique. Guérison définitive par la sérothérapie maternelle », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 15 juin 1934.
- SZYIMAN et KOCEN. — « A propos de l'agranulocytose de la fièvre ganglionnaire et de la réaction lymphocytaire », *Polska Gazeła de Karska*, n° 12, 22 mars 1931.
- TAREL. — *Contribution à l'étude du traitement de la tuberculose des enfants par l'aurothérapie*, thèse, Bordeaux, 1934.
- TAUSSIG et SCHWEELEN. — « La radiothérapie dans l'agranulocytose », *The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, n° 24, 12 décembre 1931.
- TIFFENEAU. — « La pharmacologie en 1932 », *Paris Médical*, 16 juillet 1932, p. 49.
- TROISIER et CATTAN. — « Neutropénie curable d'origine tuberculeuse », *Le Sang*, n° 7, 1932.

- TZANCK. — *Immunité, Biophylaxie, Intolérance*, 1 vol., Masson, Paris, 1932.
- « Les critères biologiques des intolérances », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 22 janvier 1932, p. 113.
- « Réactogènes et poisons », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 12 février 1932, p. 230.
- « Allergie (Dix sens différents pour un même terme), *La Presse Médicale*, 29 avril 1933.
- « La notion de terrain. Son importance doctrinale », *La Presse Médicale*, 24 février 1934, p. 315.
- TZANCK et COTTET. — « Les intolérances rénales », *La Presse Médicale*, 14 mars 1934, p. 415.
- TZANCK et DREYFUS. — « Intolérance et dystrophie endothélio-plasmiques », *La Presse Médicale*, 6 août 1932, p. 1223.
- « Essai d'une classification étiologique des purpuras », *Revista Argent. de Dermato-sifilol.*, novembre 1932, p. 241.
- VIGNATI, HRADISTE et SKALAK. — « L'hyposulfite de soude contre les accidents de la chrysothérapie », *La Presse Médicale*, 7 février 1934, p. 212.
- VIGNE. — « Purpura hémorragique mortel après chrysothérapie », *Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syph.*, séance du 16 juin 1932, p. 861.
- VONKENNEL. — « Symptômes de l'agranulocytose », *Mediz. Klinik*, 26 janvier 1934.
- WEIL (P.-E.). — « Le signe du lacet », *Soc. Méd. des Hôp. Paris* séance du 9 mai 1930, p. 762.
- « Le grand purpura hémorragique d'origine aurique », *Paris Médical*, 1^{er} août 1931, p. 102.
- « La leucémie post-benzolique », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 22 janvier 1932, p. 193.
- « Un cas de purpura anaphylactique-chronique à poussées subintrantes chez une femme porteuse d'un angiome congénital », *Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syph.*, mai 1933, p. 683.
- WEIL (P.-E.) et BLOCH. — « Maladies du sang et des organes hématopoïétiques », in *Précis de Pathol. Méd.*, t. V, Masson, Paris, 1932.
- WEIL (P.-E.) et BOUSSER. — « Les états hémorragiques post-auriques », *Le Sang*, n° 8, 1932, p. 825.
- « Nouveaux cas d'accidents hémorragiques au cours de la chrysothérapie », *Le Sang*, n° 7, 1932, p. 800.
- WEIL (P.-E.) et COSTE. — « Leucémie et tuberculose », *La Presse Médicale*, 23 novembre 1921.

- WEIL (P.-E.) et GROSS (Mlle). — « Les sels d'argent rendent le sang incoagulable », *Soc. fr. d'Hématologie*, séance du 2 décembre 1931.
- WEIL (P.-E.) et ISCHWALL. — « Les états hémorragiques post-arsénobenzoliques », *La Presse Médicale*, 28 juillet 1923.
- WEIL (P.-E.) et PERLES (Mlle). — « La coagulation du sang étudiée en gros et petits tubes », *Soc. fr. d'Hématologie*, séance du 5 juillet 1934.
- WEILL-HALLÉ et MECKLENBOURG. — « Quelques observations d'autothérapie dans la tuberculose pulmonaire de l'enfant », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 20 avril 1934, p. 575.
- WEISSENBAACH et BASCH. — « Les purpuras », *Le Monde Médical*, 15 janvier 1932, p. 33.
- ZORINI. — « Contribution à l'étude du purpura tuberculeux », *Il Politecnico*, 1^{er} novembre 1933.
-

